

Aus der
Zentralen Interdisziplinären Endoskopie
der Universitätsmedizin Mannheim
(Leiter: Prof. Dr. med. Georg Kähler)

Treffsicherheit der Ösophagogastroduodenoskopie in der Primärdiagnostik bei Ösophaguskarzinomen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von
Veronica Schreindorfer

aus
München
2017

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Georg Kähler

1. INHALT

1.	Inhalt	3
2.	Abkürzungen.....	5
3.	Einleitung.....	6
3.1	Epidemiologie	6
3.2	Ätiopathogenese.....	7
3.3	Klinik.....	9
3.4	Diagnostik	9
3.5	Grading und Staging	10
3.6	Metastasierung	11
3.7	Therapie.....	11
3.8	Prognose.....	12
3.9	Zielsetzung der Arbeit.....	12
4.	Material und Methoden.....	14
4.1	Studienaufbau.....	14
4.2	Gruppeneinteilungen	16
4.3	Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
4.4	Ethische und rechtliche Grundlagen	17
4.5	Aufbau der Erhebungsbögen.....	18
4.6	Statistische Auswertung	19
5.	Ergebnisse.....	21
5.1	Erster Erhebungsbogen: Gruppe 1 und Gruppe 2	21
5.1.1	Allgemeine Verteilung des Alters und Geschlechts.....	21
5.1.2	Tumoreigenschaften	23
5.1.3	Indikationen der Untersuchungen	27
5.1.4	Risikofaktoren	28
5.1.5	Subgruppen-Analysen	30
5.2	Zweiter Erhebungsbogen: Vergleich v-ÖGDs und d-ÖGDs	31
5.2.1	Vergleich der Indikationen.....	33
5.2.2	Vergleich der Rahmenbedingungen	35
6.	Diskussion.....	41

6.1	Treffsicherheit	41
6.2	Mögliche Einflussfaktoren auf das Übersehen eines Tumors in einer ÖGD anhand des ersten Erhebungsbogens	43
6.2.1	Barrett-Ösophagus.....	43
6.2.2	Indikationen der ÖGDs	46
6.2.3	PPI-Einnahme.....	50
6.3	Mögliche Einflussfaktoren auf das Übersehen eines Tumors in einer ÖGD anhand des zweiten Erhebungsbogens	52
6.3.1	Detaillierte Beschreibung der 13 Fälle mit v-ÖGDs	52
6.3.2	Unterschiede zwischen v-ÖGDs und d-ÖGDs	62
6.3.3	Merkmale mit mangelnder Datenlage	66
6.4	Einschränkungen bedingt durch die Studienstruktur	66
7.	Zusammenfassung	68
8.	Literaturverzeichnis	70
9.	Anhang.....	75
9.1	Erhebungsbögen.....	75
9.1.1	Erster Erhebungsbogen	75
9.1.2	Zweiter Erhebungsbogen.....	77
9.2	Tabellen.....	82
9.2.1	Ergebnisse des ersten Erhebungsbogens	82
9.2.2	Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum ersten Erhebungsbogen.....	85
9.2.3	Ergebnisse des zweiten Erhebungsbogens	92
10.	Lebenslauf.....	95
11.	Danksagung	96
12.	Kurzfassung der Dissertation.....	97

2. ABKÜRZUNGEN

d-ÖGD	Ösophagogastrroduoskopie, die den Tumor diagnostizierte
ED	Erstdiagnose
EMR	endoskopische Mukosaresektion
ESD	endoskopische Submukosadissektion
FZR	frontale Zahnreihe
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease - Gastroösophageale Refluxkrankheit
HP	Helicobacter pylori
HPV	Humanes Papillomavirus
ÖGD	Ösophagogastrroduoskopie
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
UICC	Union internationale contre le cancer -Internationale Vereinigung gegen Krebs
UMM	Universitätsmedizin Mannheim
v-ÖGD	vorangegangene Ösophagogastrroduoskopie ohne Tumorbefund
ZIE	Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikum Mannheim

3. EINLEITUNG

3.1 Epidemiologie

Das Ösophaguskarzinom ist weltweit das achthäufigste Karzinom, wobei mehr als 50% der Patienten aus China stammen ^{1,2}. In Deutschland belegte es 2010 unter den häufigsten Krebsarten bei Männern den 13. und bei Frauen den 20. Platz ³. Insgesamt erkrankten Männer ($n = 4.890$) mehr als dreimal häufiger Frauen ($n = 1.420$) ³. Auch das Lebenszeitrisko an Ösophaguskrebs zu erkranken ist bei Männern (0,9%) höher als bei Frauen (0,3%) ³. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt bei Männern bei 66 und bei Frauen bei 70 Jahren ³. Man geht davon aus, dass im Gegensatz zu anderen Tumoren die Inzidenz der Erkrankung in den nächsten Jahren weltweit weiter ansteigen wird ⁴. Weltweit hat das Karzinom die sechsthöchste Mortalitätsrate ². In Deutschland liegt diese im Vergleich niedriger, hier belegt es 2010 bei Männern den achten (3,3%; $n = 3.837$ Todesfälle) und bei Frauen den 19. Platz (etwa 1%; $n = 1.142$ Todesfälle) ³.

Man unterscheidet mehrere Arten von Ösophagustumoren, von denen die meisten maligne und nur wenige (0,5%) benigne sind ². Die beiden größten histologischen Subtypen bilden das Plattenepithelkarzinom, das vor allem aus Epithel des mittleren und distalen Drittels des Ösophagus entsteht ⁵, und das Adenokarzinom, das meist aus dem Drüsengewebe des distalen Ösophagus entsteht ⁶. Unter allen Subtypen des Ösophaguskarzinoms ist weltweit das Plattenepithelkarzinom das häufigste ⁴. Es tritt vor allem im sogenannten „Krebsgürtel“ verstärkt auf, der vom Nordosten Chinas bis in den mittleren Osten verläuft ^{4,6}.

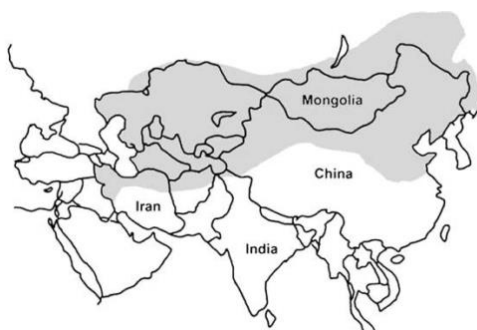


Abbildung 1: Verlauf des sog. „Krebsgürtel“ des Plattenepithelkarzinoms.
aus W. Mao et al., 2011²

In vielen Industrienationen wie den Vereinigten Staaten ist das Adenokarzinom jedoch häufiger ⁴. Während der Anteil des Adenokarzinoms vor allem dort in den letzten Jahrzehnten von 16% auf 55-60% zugenommen hat und wahrscheinlich auch weiter zunehmen wird, stagniert die Zahl der Plattenepithelkarzinome oder ist leicht rückläufig ². Die Ursache für den steigenden Anteil an Adenokarzinomen ist nicht bekannt ².

3.2 Ätiopathogenese

Das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus unterscheiden sich in ihrer Entstehung. Plattenepithelkarzinome entstehen aus Epithelzelldysplasien, die sich aus Infektionen des gesunden Plattenepithels entwickeln können ^{2,4}. Der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms ist der Konsum von Alkohol ^{4,6}, der durch die Behinderung von metabolischer Aktivität sowie Zellentgiftungsprozesse – unter anderem durch verstärkte Oxidation – DNA-Schäden in den Zellen induziert ^{4,7}. Tabakkonsum wirkt synergistisch kanzerogen, da sich die schädlichen Stoffe der Zigarette wie z.B. Nitrosamine im Alkohol lösen und so leichter in die Zellen gelangen können ^{2,4,7,8}. Neben Alkohol und Tabak gelten andere Tumore sowie Strahlentherapie des Kopf-/Halsbereichs, heiße Getränke, rotes Fleisch, mangelhafter Verzehr von Obst und Gemüse, schlechte Mundhygiene und ein niedriger sozialer Status als Risikofaktoren ^{6,8}. Der Einfluss des humanen Papillomavirus (HPV) ist noch nicht abschließend geklärt. Bisher geht man davon aus, dass HPV in Kombination mit anderen Risikofaktoren die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms beeinflusst ².

Das Adenokarzinom des Ösophagus entsteht häufig auf dem Boden des sog. Barrett-Syndroms. Bei über 95% aller Patienten mit Adenokarzinom wurde vor der Krebsdiagnose eine Barrett-Metaplasie diagnostiziert, welche als Komplikation der Refluxösophagitis (Gastroesophageal Reflux Disease GERD) entsteht ⁹. Der genaue Mechanismus der Entwicklung eines Barrett-Ösophagus und später eines Adenokarzinoms ist nicht abschließend geklärt, da unter anderem nicht alle Patienten mit chronischen gastroösophagealen Reflux auch ein Barrett-Syndrom entwickeln ¹. Ausgangspunkt des Gewebeumbaus sind veränderte Stammzellen, post-mitotische Zellen oder Bindegewebszellen ¹. Die ständige Reizung des Ösophagus durch die Magensäure führt im Bereich des gastroösophagealen Übergangs zum Umbau des Plattenepithels in ein hochprismatisches einschichtiges Zylinderepithel, das Ähnlichkeiten zur Magenschleimhaut aufweist ¹. Diese intestinale Metaplasie bezeichnet man als Barrett-Syndrom oder Barrett-Ösophagus. Aus diesem kann durch weitere Reizung oder andere Einflüsse ein Adenokarzinom

entstehen. Patienten mit Refluxsymptomen weisen ein dreifach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Karzinoms auf ¹⁰. Mit der Häufigkeit des Refluxes steigt auch das Krebsrisiko ^{11,12}. Das jährliche Risiko, dass aus einem Barrett-Ösophagus ein Karzinom entsteht liegt bei 0,12% ¹³. Das Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms aus einem bestehendem Barrett-Syndrom steigt mit der Länge des Barrett-Segmentes ^{8,14}. Dennoch entstehen absolut gesehen mehr Adenokarzinome aus kurzen Barrett-Segmenten, da diese insgesamt häufiger auftreten ⁴. Insgesamt haben Patienten mit Barrett-Ösophagus verglichen mit der Normalbevölkerung ein 11-fach erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an einem Adenokarzinom des Ösophagus zu erkranken ¹³. Zusätzlich steigt das Karzinomrisiko je nach Schweregrad der Dysplasie. So liegt das jährliche Risiko, das low-grade Dysplasien sich zu high-grade Dysplasien oder Tumoren entwickeln bei 0,5% bis 13,4% ^{15,16}. Bei high-grade Dysplasien liegt das jährliche Risiko bei 6% bis 19% ^{16,17}.

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Adenokarzinoms werden derzeit diskutiert. Hierzu gehören unter anderem ausgeprägter Konsum von Kohlenhydraten, Adipositas, erhöhter Bauchumfang, Rauchen und Diabetes mellitus Typ 2 ^{2,3,6}. Die bei Fettleibigkeit vermehrt vorhandenen Adipozyten setzen Adipokine, Cytokine und Leptin frei, die in Zellen die Tumorgenese anstoßen können ^{1,6}. Menschen mit erhöhtem Bauchumfang weisen häufig auch erhöhte Insulin und Insulin-like growth factor 1 Spiegel auf, welche sowohl die Zellvermehrung als auch die Zelldifferenzierung fördern ¹. Ferner begünstigt Adipositas über einen erhöhten intra-abdominalen Druck den gastroösophagealen Reflux und damit wiederum die Entstehung einer Barrett-Metaplasie ⁶.

Zu den gemeinsamen Risikofaktoren, die sowohl die Entstehung von Plattenepithel- als auch Adenokarzinome begünstigen, zählen die Achalasie, Stenosen nach Säure-/Laugenverätzungen und bestimmte genetische Prädispositionen ^{2,8}. Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* (HP) kann das Risiko für ein Plattenepithelkarzinom erhöhen, gleichzeitig führt sie aber auch zu einem verminderten Risiko für ein Adenokarzinom ^{1,2}.

Derzeit gibt es keine medikamentöse Prävention, die die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms verhindern kann. Lediglich der vermehrte Konsum von frischem Gemüse und Obst kann das Risiko reduzieren ^{2,8}. Eine Metaanalyse zeigte, dass sportliche Betätigung das Risiko unter anderem für Adenokarzinome des Ösophagus um 17-28% senken kann ¹¹. Durch eine regelmäßige Überwachung mit Entnahme von Biopsien bei Patienten mit Barrett-Ösophagus könnte es möglicherweise zu einer Senkung der Karzinomprävalenz und zu einer Verbesserung der Prognose führen.

3.3 Klinik

Das Ösophaguskarzinom verursacht oft erst spät Symptome, die zudem meist unspezifisch sind. Zu den häufigsten Symptomen die zur Diagnose führen, zählen Dysphagie (74%) und Odynophagie (17%) ¹. Weitere mögliche Anzeichen sind gastrointestinale Blutungen, Dyspepsie, rezidivierende Aspiration und Erbrechen, Gewichtsverlust und/oder Inappetenz ⁸. Gewichtsverlust von über zehn Prozent des Ausgangskörpergewichts kann ein Hinweis auf einen prognostisch ungünstigeren Verlauf sein ¹. Selten und meist erst in fortgeschrittenen Stadien kommen Dyspnoe, Husten, Heiserkeit, retrosternaler Schmerz sowie Oberbauchschmerzen zur Symptomatik hinzu. Zusammengefasst gelten die folgenden Symptome als typische Warnsymptome des Ösophaguskarzinoms: progrediente oder rezidivierende Dysphagie, gastrointestinale Blutungen, Gewichtsabnahme, rezidivierendes Erbrechen oder Aspirationspneumonien und Inappetenz.

Die Refluxösophagitis und der Barrett-Ösophagus verursachen häufig Sodbrennen, Erbrechen, Dyspepsie und/oder epigastrische Schmerzen, welche einer Angina pectoris ähneln können. Die Diagnose der Refluxösophagitis und die des Ösophaguskarzinoms ist häufig problematisch, da Patienten teils über vielfältige Symptome im Bereich der Speiseröhre und anderswo klagen oder sogar beschwerdefrei sind ¹.

3.4 Diagnostik

Der Zeitpunkt der Diagnose hat eine überragende Bedeutung für die Prognose des Karzinoms. Je früher die Diagnose gestellt wird, desto besser ist die Prognose, da der Tumor so in einem früheren Stadium erkannt wird. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben im UICC (Union internationale contre le cancer – Internationale Vereinigung gegen Krebs) Stadium I 77,9%, im UICC Stadium III lediglich 19,0% ¹⁸. Bei allen Patienten, die sich mit typischen Symptomen eines Ösophaguskarzinoms vorstellen, sollte frühzeitig eine Ösophagogastrroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt werden ⁸. Mittels eines hochauflösenden Videoendoskops sollte hierbei der gesamte obere Gastrointestinaltrakt bis zum Treitz'schen Band auf auffällige Läsionen untersucht werden. Von tumorverdächtigen Arealen sollten multiple Biopsien entnommen werden, wobei bisher kein allgemeingültiger Standard für die Anzahl an Biopsien existiert; Studien sprechen derzeit von sechs bis sieben Biopsien ¹⁹. Bei Vorliegen eines Barrett-Syndroms sollte zusätzlich eine Vier-Quadranten-Biopsie durchgeführt werden ⁸. Zusätzlich kann zur Diagnos-

tik von Frühkarzinomen – die noch nicht die Tunica muscularis infiltrierten – oder bei Hochrisikopatienten mit Tumoren im Hals-/Kopf-Bereich oder mit erhöhten Nikotin-/Alkoholkonsum die Chromoendoskopie eingesetzt werden ⁸.

Bei Patienten mit Barrett-Syndrom sollen regelmäßige endoskopische Untersuchungen durchgeführt werden. Die S2k-Leitlinie „Gastroösophageale Refluxkrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Leitlinie des Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology empfehlen folgende Überwachungsintervalle: ohne Dysplasien sollte der Befund nach einem Jahr mittels ÖGD und Biopsie überprüft werden. Sollte sich dieser dabei nicht verändern, kann eine weitere Kontrolle alle drei bis vier Jahre durchgeführt werden. Leichtgradige Neoplasien sollten, wenn möglich, endoskopisch entfernt werden oder im ersten Jahr halbjährlich und später jährlich durch eine ÖGD und Biopsien kontrolliert werden. Hochgradige Neoplasien sollten zügig endoskopisch entfernt. ^{20,21}

Biopsien von intraepithelialen Neoplasien aus einem Barrettabschnittes sollten immer zusätzlich durch einen externen Pathologen beurteilt werden. Läsionen im distalen Ösophagus sollten auf Barrett-Mukosa untersucht werden ⁸.

Spezielle Tumormarker, wie Serum Human Relaxin 2 (H2 RLN) ²², das Protein WDR66 ²³ und Phospholipase A2 Gruppe IIA (PLA2G2A) ²⁴, sind bisher Gegenstand klinischer Forschung und werden noch nicht in der Routinediagnostik verwendet. Möglicherweise geben diese Tumormarker Hinweise über die Prognose. Auch wenn eine Mutation im Tumorsuppressor-Gen p53 zu einem Ösophaguskarzinom führen kann, hat die Bestimmung dieser Mutation keine prognostische Aussagekraft ^{2,25}.

3.5 Grading und Staging

Richtungsweisend für die Therapieentscheidung ist das Staging nach der TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung der UICC ²⁶. Die Unterteilung der einzelnen Abschnitte des Ösophagus und des Magens erfolgt nach ICD-O ²⁷.

Die Abschätzung der Tumorausdehnung (T-Stadium) und des Lymphknotenbefalls (L-Stadium) erfolgt mittels Endosonographie. Zum initialen Ausschluss von Fernmetastasen (M-Stadium) und zervikalen Lymphknotenbefall sollte eine Oberbauch- und Hals-Sonographie durchgeführt werden. Ein Multidetektor-CT und CT mit intravenösem Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen kann zur genauen Einteilung in die TNM-Klassifikation für die individuelle Therapieentscheidung hilfreich sein ^{8,28}.

Im Rahmen der pathologischen Befundung sollte Grading und histologischer Subtyp des Karzinoms angegeben werden. Das Grading wird nach WHO-Klassifikation in negative oder unklare Befunde, niedrig- (low grade) oder hochgradige (high grade) Dysplasien und invasives Karzinom eingeteilt.⁸

Die Abschätzung der Metastasierung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren der Stadien cT2-4 und cN+ sollte mittels (PET-)CT erfolgen. Zusätzlich kann mittels flexibler Bronchoskopie eine Infiltration des Tracheobronchialsystems ausgeschlossen werden. Ein Verdacht auf Fistelbildung sollte durch ein Röntgen-Thorax mit oralem, wasserlöslichem Kontrastmittel weiter abgeklärt werden⁸. Eine Laparoskopie kann sinnvoll sein, um mögliche Peritonealmetastasen auszuschließen^{8,28}.

3.6 Metastasierung

Das Ösophaguskarzinom infiltriert früh sowohl lokal als auch lymphogen. Eine Ursache für die frühzeitige Metastasierung ist der fehlende Serosaüberzug des Ösophagus, der in anderen Organen die Tumorzellen am Übertritt in benachbarte Strukturen hindert. Lokal infiltriert das Karzinom in Schilddrüse, Trachea, Lunge, Aorta oder Herz²⁹. Der Ösophagus besitzt zwei Lymphabflusssysteme, eines innerhalb der Mucosa und ein weiteres innerhalb der Muskelschicht. Diese zwei Systeme kommunizieren miteinander und drainieren die Lymphe des Ösophagus sowohl in Lymphsysteme der Kopf- als auch Abdominalregion. Durch diese intensive Vernetzung des Lymphsystems können Tumorzellen schnell in die Lymphe gelangen und sich von dort verbreiten³⁰. Erst in späteren Stadien metastasiert der Tumor hämatogen in Leber, Lunge, Knochen und seltener andere Organe³¹.

3.7 Therapie

Über die Therapieoptionen des Ösophaguskarzinoms wird innerhalb einer disziplinübergreifenden Tumorkonferenz anhand des Tumorstadiums, der Lokalisation, der Histologie, des Stagings, des medizinischen Allgemeinzustandes und des Wunsches des Patienten entschieden^{8,28}.

Intraepitheliale Neoplasien und superfizielle Karzinome ohne high-risk Eigenschaften (L1, V1, Pn1, G>2) können kurativ durch endoskopische Verfahren, wie die endoskopischen Mukosaresektion (EMR) oder die endoskopische Submukosadisektion (ESD) behandelt werden⁸.

Sobald die Muscularis mucosae überschritten und die Submukosa infiltriert wird ($\geq T1b$), sollte der Tumor operativ entfernt werden. Ziel der minimalinvasiven oder offenen transthorakalen

Ösophagektomie ist die vollständige Entfernung des Tumors sowie der regionären befallenen Lymphknoten ^{8,28,32}. Das Resektionsausmaß wird durch die Tumorlokalisation, TNM-Kategorie, Histologie und Ausdehnung des eventuellen Barrett-Ösophagus bestimmt ⁸. Werden präoperativ Fernmetastasen nachgewiesen, sollte keine Operation erfolgen. Bei einem postoperativen R1-Status kann zwischen einer kurativen Nachresektion und einer Radiochemotherapie entschieden werden ⁸. Auch bei lokalisierten Plattenepithelkarzinomen des zervikalen Ösophagus sollte die primäre Radiochemotherapie bevorzugt werden ⁸. Fortgeschrittene Tumore werden multimodal inkl. Chemo- und/oder Radiotherapie behandelt ^{8,28}.

Zu den palliativen Behandlungsmöglichkeiten des metastasierten Ösophaguskarzinom gehören die Brachy- und die systemische Chemotherapie. Im Gegensatz zum Adenokarzinom konnte für das Plattenepithelkarzinom ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie noch nicht nachgewiesen werden. Bei positivem Her2-Status kann eine Therapie mit Trastuzumab erwogen werden. Um die Dysphagie bei Stenosen zu mindern, können diese durch Stents, Brachytherapie oder intraluminale (thermo-)ablative Therapie behandelt werden. ^{8,28}

Die tumorspezifische leitliniengerechte Nachsorge beinhaltet eine symptomorientierte Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung und regelmässige Kontroll-Endoskopien. ^{8,28}

3.8 Prognose

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist aufgrund seines aggressiven Wachstums und der späten Diagnosestellung ungünstig. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegen bei nur weniger als 20% der Patienten ein lokalisiertes Stadium, bei nahezu 30% ein lokal fortgeschrittenes Stadium vor und bei über 50% bestehen bereits Fernmetastasen ^{6,33,34}. Trotz vieler Neuerungen innerhalb Diagnostik und Therapie, stagniert die 5-Jahres-Überlebensrate auch in Deutschland seit der Jahrtausendwende bei beiden Geschlechtern bei etwa 20% ^{3,4}.

3.9 Zielsetzung der Arbeit

Obgleich das Ösophaguskarzinom derzeit in westlichen Ländern nicht zu den häufigsten Karzinomarten gehört, ist mit einem Anstieg der Inzidenz in den nächsten Jahrzehnten zu rechnen ⁴. Trotz modernster Therapien zählt es sowohl weltweit als auch in Deutschland zu den zehn tödlichsten Tumorerkrankungen. Ursächlich hierfür ist unter anderem, dass Ösophagustumore erst in späten Stadien diagnostiziert werden, wenn sie Symptome verursachen oder bereits Metastasen gebildet haben. Während Karzinome des Ösophagus am häufigsten im

T3-Stadium diagnostiziert werden, kann nur jedes achte Karzinom schon im T1-Stadium erkannt werden ³. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeitsrate beträgt weltweit insgesamt 15 bis 20%, in frühen Stadien können jedoch bis zu 80% erreicht werden ^{4,35}. Demnach kann die Prognose des Ösophaguskarzinoms verbessert werden, indem der Tumor so früh wie möglich diagnostiziert wird. Der Goldstandard zur Diagnostik des Ösophaguskarzinoms ist weiterhin die ÖGD. Vielerorts schließen Ärzte nach einem normalen ÖGD-Befund einen Tumor aus ³⁶.

Zur Treffsicherheit der ÖGD existieren gegenwärtig keine Studien aus deutschen Kliniken oder Praxen, ausländische Studien der letzten Jahre beginnen jedoch die Treffsicherheit der ÖGD in Frage zu stellen und zeigen, dass 11,3% der Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes bei einer ÖGD innerhalb von drei Jahren vor der tatsächlichen Tumordiagnose übersehen wurden ³⁵. In früheren Untersuchungen wurden folgende Kriterien als Einflussfaktoren hierfür identifiziert: das männliche Geschlecht der Patienten, Karzinome vom Plattenepithelzelltyp, Alarmsymptome, Untersucher mit mangelnder Erfahrung, fehlerhafte Probeentnahme, pathologische Befundung oder Folgemaßnahmen ³⁵.

Ziel dieser Studie ist es, die Treffsicherheit der ÖGD in der Primärdiagnostik von Karzinomen des Ösophagus näher zu bestimmen.

Dazu wurde ein Auswertungsalgorithmus entwickelt, der in einer prospektiven multizentrischen Studie erfassen soll, wie hoch die Treffsicherheit der ÖGD beim Ösophaguskarzinom in Deutschland ist.

Dieser Algorithmus wird nun zunächst im Rahmen einer retrospektiven Auswertung aller Patienten der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) mit neu diagnostiziertem Ösophaguskarzinom aus dem Zeitraum 2012 bis 2014 angewendet.

Dabei wird seine Eignung für die geplante prospektive Studie erprobt, in dem am Patientengut der UMM geprüft wird, wie häufig in den drei Jahren vor Diagnosestellung bei den Patienten eine ÖGD erfolgte, die nicht die Diagnose eines Tumors oder den Verdacht auf eine Tumorerkrankung erbrachte (siehe Abschnitt 2.1 Abb. 4).

Aus einer differenzierten Analyse patientenbezogener, erkrankungsbezogener und untersuchungsspezifischer Faktoren werden mögliche Einflussfaktoren und Ursachen für das Übersehen eines Karzinoms abgegrenzt. Daraus sollen Empfehlungen für eine Verbesserung der diagnostischen Qualität der ÖGD hinsichtlich der Erfassung von Frühkarzinomen des Ösophagus abgeleitet werden.

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1 Studienaufbau

Es wurden alle Patienten mit der Haupt- oder Nebendiagnose „Bösartige Neubildungen des Ösophagus“ (C15) und „Bösartige Neubildungen des Magens“ (C16) nach ICD-10, die in den Jahren 2012 bis 2014 in der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie (ZIE) des Universitätsklinikums Mannheim untersucht wurden, erfasst (Abb. 2) ²⁷. Hierbei wurden Basisdaten der Patienten, Umstände der Erkrankung und Untersuchung registriert. Parallel erfolgte mithilfe der Hausärzte der erfassten Patienten eine Überprüfung, ob vor der ÖGD, die zur Erstdiagnose führte, bereits eine weitere ÖGD stattgefunden hatte, die *nicht* zur Diagnose eines Tumors oder eines Tumorverdachts führte. Traf dies zu, so wurde ein zweiter Erhebungsbogen zur tiefergehenden vergleichenden Analyse dieser vorangegangenen und der tumordiagnostizierenden ÖGD erhoben. Wurden bei Patienten vor der diagnosestellenden ÖGD mehrere ÖGDs durchgeführt, wurde hiervon die früheste Untersuchung innerhalb des Dreijahresintervalls für die weitere Analyse innerhalb des zweiten Erhebungsbogens verwendet. Auswärtige ÖGD-Befunde wurden über die Hausärzte bzw. behandelnden Gastroenterologen der Patienten eingesehen.

Neben der Untersuchung der Treffsicherheit der ÖGD bei Ösophagustumoren wurde anhand derselben Erhebungsbögen die Treffsicherheit bei Magenkarzinomen erfasst, die Auswertung erfolgt jedoch getrennt.

Ziel dieser Studie war, beeinflussende Merkmale herauszufiltern, die dazu führen können, dass Ösophaguskarzinome nicht in einer ersten der Diagnosestellung vorausgehenden ÖGD entdeckt werden.

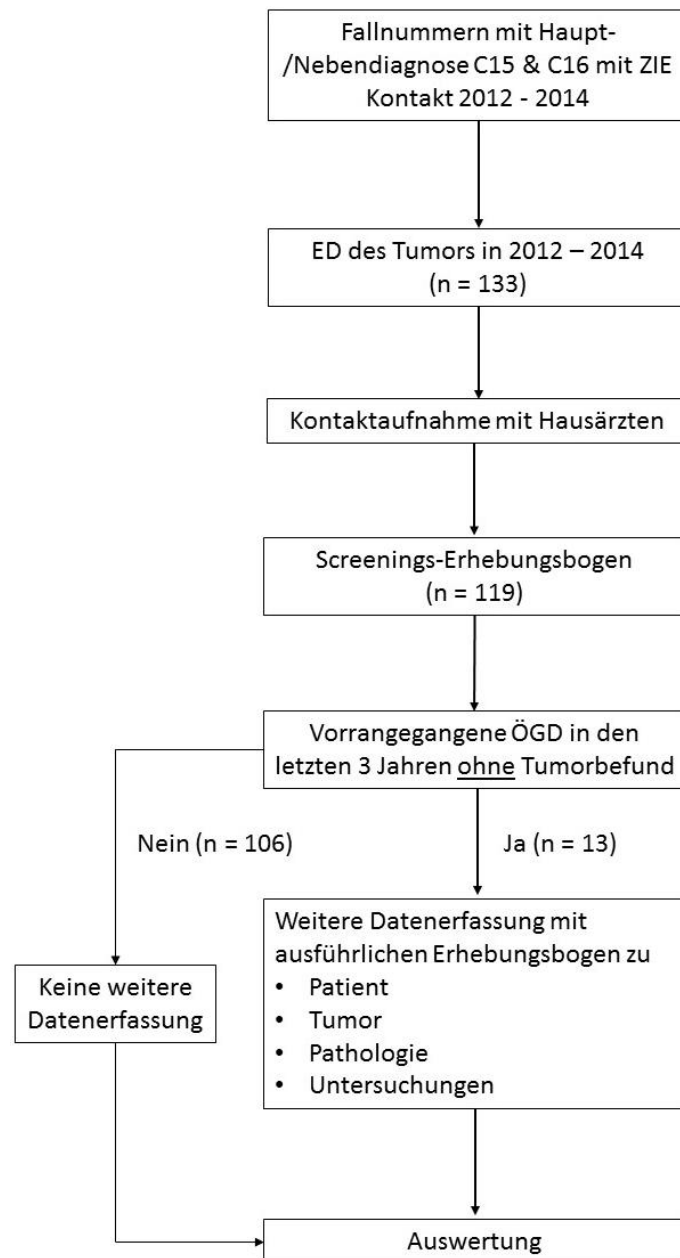


Abbildung 2: Studienablauf.

C15 = bösartige Neubildung des Ösophagus; C16 = bösartige Neubildung des Magens;
ED = Erstdiagnose; n= Anzahl; ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie; ZIE = Zentrale
Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Mannheims

4.2 Gruppeneinteilungen

Nachfolgend werden die diagnosestellende ÖGD als d-ÖGD und die vorgegangene ÖGDs als v-ÖGD abgekürzt. Aus Praktikabilitätsgründen werden die Begriffe v-ÖGD und d-ÖGD auch im Rahmen der Diskussion über andere Studien verwendet. Die Patienten mit nur einer ÖGD, die zur Erstdiagnose führte, werden als Gruppe 1 und die Patienten mit mindestens einer weiteren ÖGD vor der Diagnose des Tumors als Gruppe 2 bezeichnet.

Bei der Auswertung des zweiten Erhebungsbogens wurden nur Patienten der Gruppe 2 betrachtet. Die ermittelten Fälle wurden in die Gruppen „**übersehen**“ und „**vermutlich übersehen**“ eingeteilt. Frühere Studien mit ähnlichen Fragestellungen haben unter der Annahme, dass die Verdopplungszeit eines Adenokarzinoms des oberen Gastrointestinaltraktes zwischen zwei und drei Jahren beträgt, als Beobachtungszeitraum einen Zeitspanne von drei Jahren vor tumor-diagnosesichernden Endoskopie gewählt ^{36,38–40}. Lag zwischen der d-ÖGD und der v-ÖGD weniger als ein Jahr, so galten die Tumore in dieser Studie als „**übersehen**“, da sie bei der v-ÖGD wahrscheinlich schon bestanden haben. Betrug das Intervall zwischen den ÖGDs ein bis drei Jahre, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Tumor erst nach der ÖGD entstanden ist und wurden in dieser Auswertung als „**vermutlich übersehen**“ deklariert. Eine weitere genauere Einteilung innerhalb dieser beiden Gruppen erfolgte angelehnt an Kriterien, die Yalamarathi et al. in einer Studie zur Erfassung der Treffsicherheit bei ÖGDs verwendeten ³⁹:

- **übersehen** <1 Jahr
 - Läsion wurde nicht gesehen
 - Läsion wurde gesehen, aber nicht biopsiert
 - Läsion gesehen und biopsiert, aber Histologie gutartig
 - Keine Durchführung tumorbezogener Maßnahmen
- **vermutlich übersehen** 1-3 Jahre
 - Läsion wurde nicht gesehen
 - Läsion wurde gesehen aber wurde nicht biopsiert
 - Läsion gesehen und biopsiert, aber Histologie gutartig

4.3 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium für die Aufnahme in diese Studie war die Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinom in den Jahren 2012 bis 2014. Neben Ösophaguskarzinomen wurden auch sog.

Barrett-Karzinome (AEG I nach Siewert; Tumorzentrum im distalen Ösophagus) und sog. Kardiakarzinome (AEG II nach Siewert; Tumorzentrum in Höhe der Kardia) einbezogen³⁷. Weiter mussten die Patienten aufgrund ihres Tumors in dieser Zeit in der ZIE der Universitätsklinik Mannheim untersucht oder behandelt worden sein.

Zum Ausschluss führte, wenn der vom Patienten angegebene Hausarzt nicht kontaktiert werden oder die klinikeigene Akte nicht genügend Informationen über Erstdiagnose oder evtl. weitere ÖGDs liefern konnte.

2012 bis 2014 wurden insgesamt 133 Patienten mit Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms in der ZIE endoskopierte. Davon konnten bei 119 Patienten (n = 90 Männer, n = 29 Frauen) ausreichend Informationen über die Erstdiagnose und mögliche weitere ÖGDs eingeholt werden. 14 Patienten konnten aufgrund mangelnder Aktenführung oder Kontaktaufnahme zum Hausarzt nicht in die Studie aufgenommen werden. Von 119 Patienten hatten 13 (n = 11 Männer, n = 2 Frauen) innerhalb der letzten drei Jahren vor der diagnosesichernden ÖGD bereits mindestens eine weitere ÖGD ohne Tumorbefund.

4.4 Ethische und rechtliche Grundlagen

Die medizinische Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg prüfte das Studienvorhaben eingehend und befürwortete die Durchführung durch ein positives Votum.

Die Datensammlung fand von Mai bis August 2015 statt.

Die Erhebungsbögen wurden mit Hilfe der Umfragesoftware EvaSys erstellt. Zur Vorbereitung einer weiteren, späteren multizentrischen Studie erfolgte die Datensammlung über ein browserbasiertes Interface. Die Zuteilung von TAN-Nummern für jeden Patienten ermöglichte das mehrmalige Aufrufen des Erhebungsbogens, so dass fehlende Daten wie z.B. Pathologieberichte nachgetragen werden konnten. Alle Direktoren der beteiligten Klinik willigten in die Datenerhebung ein. Zur Einsicht der klinikeigenen elektronischen Patientenakten wurde das Krankenhausinformationssystem SAP GUI for Windows Version 7400.1.0.1093 (SAP SE, Walldorf, Deutschland) verwendet. Alle in der ZIE durchgeführten ÖGDs und deren Befunde wurden über Clinic WinData Version 8.04 (E&L medical system GmbH, Erlangen, Deutschland) aufgerufen. Die Datenbank von Evasys befand sich auf einem Webserver, der sich im Rechenzentrum der EDV-Abteilung der Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg befindet. Einen vollen Zugriff auf die Software besitzt nur die EDV-Abteilung und der Administrator. Der Zugang zur Datenbank findet über eine SSL verschlüsselte Verbindung mit einem Webbrowser statt. Auf der Website muss sich der Benutzer mit einem eigenen Benutzernamen

und Passwort authentifizieren. Die Datenerhebung mittels Erhebungsbogen erfolgte über die Datenbank EvaSys, auf die der Benutzer nur über einen eigenen Benutzernamen und ein Passwort zugreifen kann. Die Patientendaten wurden anonymisiert erhoben.

4.5 Aufbau der Erhebungsbögen

Bei beiden Erhebungsbögen wurden allgemeine Daten des Patienten wie z.B. Alter und Geschlecht erfasst. Im ersten Erhebungsbogen wurden weiter histologische und makroskopische (Aussehen, Lokalisation) Merkmale des Tumors erfasst. In den eingeschlossenen ÖGD-Befunden wurde die Tumorgroße als Länge im Verhältnis zur Länge des Ösophagus ab der frontalen Zahnreihe (FZR) angegeben z.B. 33-35cm FZR entsprechen 2cm.

Zur Beurteilung der Ausbreitung wurde sowohl die Operabilität als auch die TNM-Klassifikation des Tumors dokumentiert. Um die Tumorausdehnung so genau wie möglich zu erfassen, wurden nur histopathologisch (Präfix p) gesicherte T- und N-Stadien übernommen.

Es wurden sowohl potentielle aktuelle als auch vergangene Risikofaktoren der Karzinomentstehung erfragt, um zu überprüfen, ob diese auch das Übersehen eines Tumors in der ÖGD beeinflussen können. So wurden neben den Hauptrisikofaktoren Rauchen und Alkoholabusus zusätzlich weitere, wie z.B. vorherige Operationen im oberen Gastrointestinaltrakt, eine HP-Gastritis oder die Einnahme von Protonenpumpenhemmern, erfasst ^{2,6,7,12,41}.

Weiter wurden anhand des ersten Erhebungsbogens die Symptome bzw. Gründe erfasst, die zur Durchführung einer ÖGD führten. Hierzu zählen sowohl typische Tumorsymptome wie Dysphagie, retrosternale Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß, als auch weitere Indikationen wie Hämatemesis oder Anämie. Außerdem wurde erfragt, ob die ÖGDs im Rahmen einer Vorsorge- oder Kontrolluntersuchung durchgeführt wurden.

Eventuell könnten vorherige Untersuchungen den Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom erbracht haben, deshalb wurden diese zusätzlich erfasst wie z.B. Sonographie, Endosonographie, CT, MRT oder sonstige weitere Untersuchungen.

Die entscheidende Frage des ersten Erhebungsbogens war, ob bei dem Patienten innerhalb der letzten 36 Monate schon einmal eine ÖGD durchgeführt wurde, die keinen Tumor diagnostizierte. Wenn dies zutraf, wurde das Datum, der damalige Befund und die untersuchende Einrichtung angegeben.

Ziel des zweiten Erhebungsbogens war, mögliche Unterschiede zwischen den Untersuchungen und den begleitenden Umständen herauszufiltern.

Hierbei wurden sowohl für die Erstdiagnose als auch die vorherige ÖGD ohne Tumorbefund dieselben Merkmale erfragt. Zur Klärung der Rahmenbedingungen, des genauen Ablaufs und der Durchführung der ÖGD wurden Datum, Uhrzeit und Dauer der Untersuchung, der Gerätetyp des verwendeten Endoskops und ob und wie viele Biopsien entnommen worden sind, erfasst.

Zusätzlich wurde in einem Freitextfeld erfragt, was zur Durchführung der ÖGD führte, ob sich die Symptome zwischen diagnosesichernden und vorherigen ÖGD veränderten und welche Befunde bei den ÖGDs erhoben wurden.

Nachfolgend wurde erfasst, wo die Untersuchung stattfand, wer sie leitete und ob der Patient dem Untersucher bereits bekannt war. Weiterhin wurde auf mögliche Schwierigkeiten oder Einschränkungen bei der Untersuchung eingegangen (z.B. mangelnde Nüchternheit des Patienten, eingeschränkte Sichtverhältnisse während der Untersuchung, Abbruch der Untersuchung durch einen unruhigen Patienten, Sauerstoffabfall oder sonstige Gründe).

Abschließend wurde erfasst, wie lange es dauerte, bis die Biopsien die jeweiligen pathologischen Institute erreichte und vom wem sie untersucht wurden.

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm SAS 9.4. TS Level 1M1 Windows-Version 6.2.9200 (SAS Institute, Cary, USA) benutzt.

Zunächst erfolgte die Berechnung einfacher Häufigkeiten aller erhobenen Daten der zwei Erhebungsbögen. Bei qualitativen Merkmalsausprägungen konnten hierfür absolute und relative Häufigkeiten erhoben werden. Für quantitative Merkmalsausprägungen konnten zusätzlich Mittelwert, Minimum, Maximum, Median und Standardabweichung berechnet werden.

Um herauszufinden, ob bestimmte Merkmale das „Nicht-Erkennen“ des Tumors in einer ÖGD beeinflussen können, wurde mit den Merkmalen des ersten Erhebungsbogens ein *Chi²-Unabhängigkeitstest* durchgeführt. Dieser überprüft, ob zwei Variablen voneinander unabhängig oder abhängig verteilt sind. In unserer Studie ist vor allem entscheidend, ob bestimmte Merkmale häufiger in einer der beiden Gruppen – Gruppe 1 oder Gruppe 2 – auftreten.

Der χ^2 -Test setzt voraus, dass die erwarteten Häufigkeiten in jeder Variablen größer als 5 sein müssen, da die Ergebnisse sonst ungenau werden. Des Weiteren darf keine der beobachteten Häufigkeiten 0 betragen. Für Merkmale, die die Voraussetzungen des χ^2 -Tests nicht erfüllen, wurde der *Fishers exakter Test* angewendet. Dieser benötigt die Voraussetzungen des χ^2 -Tests nicht, da hierbei der p-Wert direkt berechnet wird.⁴³

Bei quantitativen Merkmalen wurde ein *T-Test* für unabhängige Stichproben durchgeführt. Hierfür müssen die Merkmale normalverteilt und intervallskaliert sein, die Varianzen müssen gleich sein. Die sog. Varianzhomogenität wurde über den F-Test bestimmt. Nach Einschätzung der beteiligten Abteilung für Biostatistik sind die erhobenen Grundgesamtheiten sowohl normalverteilt als auch ihre Varianzen homogen.⁴³

Bei χ^2 -Test, Fishers exakter Test und T-Test werden Ergebnisse mit $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen. Für Merkmale, die sich zwischen den Gruppen 1 und 2 signifikant unterscheiden, wurde mittels erneuten χ^2 -Test, Fishers exakter Test oder T-Test weitere Unteranalysen durchgeführt.

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse des zweiten Erhebungsbogens wurde mithilfe des κ -Koeffizienten nach Cohen überprüft, ob es Unterschiede zwischen den v-ÖGDs und d-ÖGDs gibt. Üblicherweise wird der κ -Koeffizient zur Bestimmung von Übereinstimmungen berechnet. Ab einem κ -Koeffizient von $>0,6$ spricht man von einer guten, bei $>0,8$ von einer exzellenten Übereinstimmung. Ein kleiner κ -Koeffizient ($<0,4$) indiziert, dass die Übereinstimmung der Daten gering ist. Bei einem negativen κ -Koeffizienten ist der Anteil der Übereinstimmungen kleiner als der Zufall erwartet. Um zu zeigen, dass sich bestimmte Merkmale der ÖGDs unterscheiden, wird ein kleiner ($<0,40$) oder negativer κ -Koeffizient benötigt.^{43,44}

5. ERGEBNISSE

5.1 Erster Erhebungsbogen: Gruppe 1 und Gruppe 2

5.1.1 Allgemeine Verteilung des Alters und Geschlechts

In den Jahren 2012 bis 2014 wurden insgesamt 119 Patienten mit der Haupt- oder Nebendiagnose C15 „Bösartige Neubildungen des Ösophagus“ an der ZIE des UMM behandelt oder untersucht. Das Ösophaguskarzinom trat hierbei häufiger bei Männern ($n = 90$; 75,6%) als bei Frauen ($n = 29$; 24,4%) auf (Abb. 3). Bei beiden Geschlechtern wurde das Karzinom am häufigsten in der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren diagnostiziert. Der Mittelwert (\pm Standardabweichung) des Alters der gesamten Stichprobe lag bei 64,6 Jahren \pm 10,5 (Abb. 4). 106 (89,1%) Patienten befanden sich in Gruppe 1, 13 (10,9%) Patienten in Gruppe 2. Die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen verhielt sich in etwa gleich ($p = 0,7323$), so befanden sich 79 (74,5%) Männer und 27 (25,5%) Frauen in Gruppe 1 und elf (84,6%) Männer und zwei (15,4%) Frauen in Gruppe 2 (Abb. 5). Die Patienten der Gruppe 2 waren im Mittelwert (66,3 Jahre \pm 9,5) wenig älter als die Patienten (64,4 \pm 10,6) der Gruppe 1, dieser Unterschied erreichte jedoch mit $p = 0,5410$ kein Signifikanzniveau (Abb. 6).

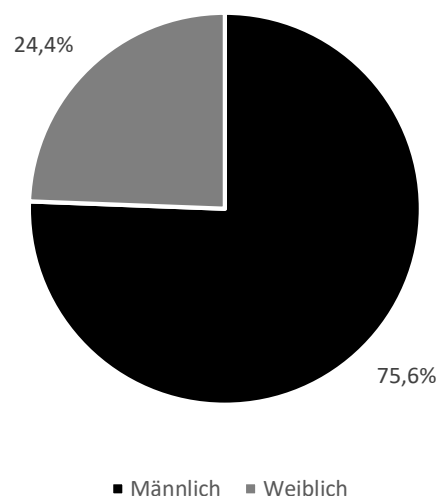


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der gesamten Stichprobe.

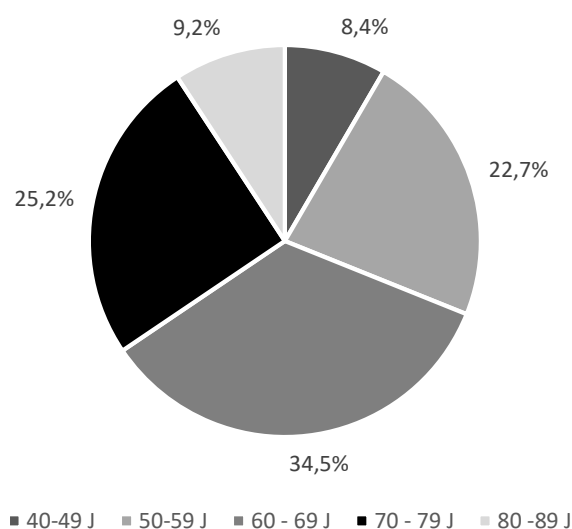


Abbildung 4: Altersverteilung innerhalb der gesamten Stichprobe.
J = Jahre

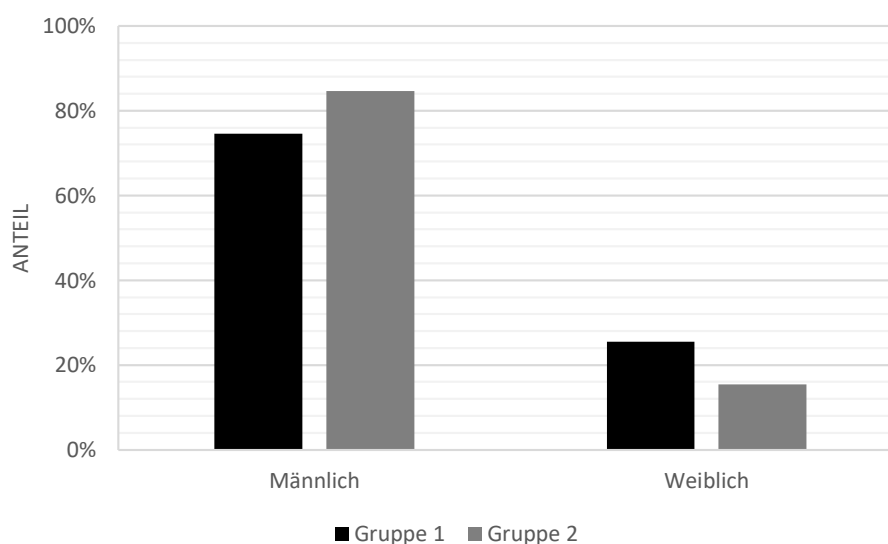


Abbildung 5: Geschlechterverteilung innerhalb der Untergruppen.
Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten

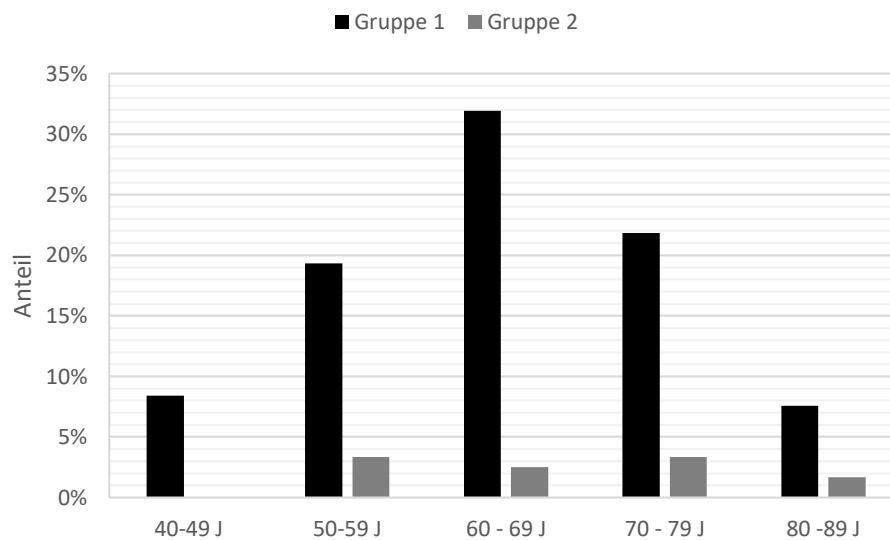


Abbildung 6: Altersverteilung innerhalb der Untergruppen.

Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; J = Jahre

5.1.2 Tumoreigenschaften

Das Adenokarzinom ($n = 73$; 61,3%) war innerhalb der gesamten Strichprobe die häufigste, das Plattenepithelkarzinom ($n = 44$; 37,0%) die zweithäufigste Tumorart. Andere Tumortypen waren weitaus seltener vertreten. Auch in Gruppe 1 und 2 traten Adenokarzinom und nachfolgend das Plattenepithelkarzinom am häufigsten auf. Während bei 53,6% ($n = 7$) der Patienten in Gruppe 2 ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert wurde, lag dieser bei nur 19,8% ($n = 21$) der Patienten der Gruppe 1 (Abb. 7). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0122$). Die Tumorgöße gemessen von der FZR betrug durchschnittlich $55,9 \text{ mm} \pm 31,9$. In Gruppe 2 waren die Karzinome im Verhältnis kleiner ($41,4 \text{ mm} \pm 27,3$) als in Gruppe 1 ($57,6 \text{ mm} \pm 32,2$) (Abb. 8 und 9). Dieser Unterschied erreichte jedoch kein signifikantes Niveau.

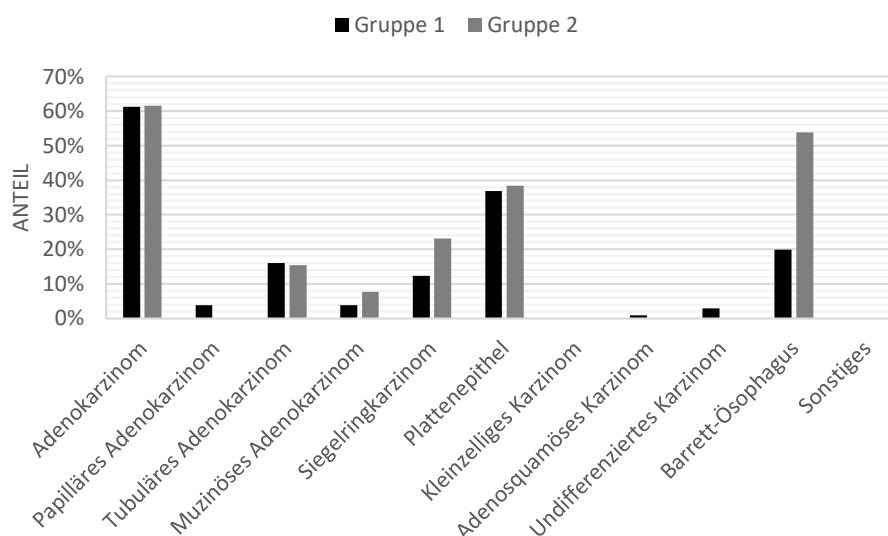


Abbildung 7: Tumorphistologie innerhalb der Untergruppen.

Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten

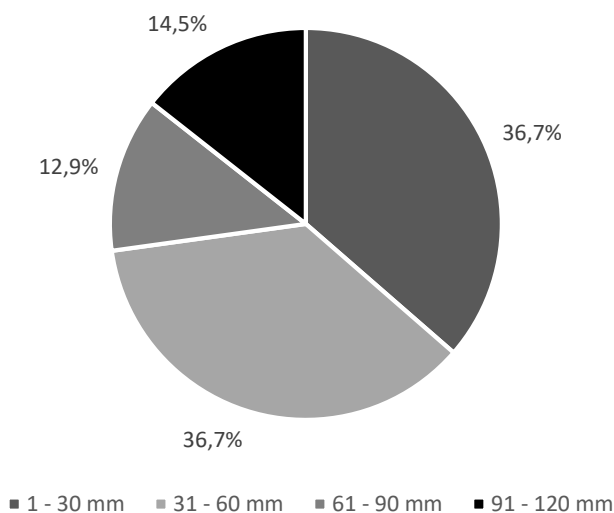


Abbildung 8: Verteilung der Tumorgöße innerhalb der gesamten Stichprobe.

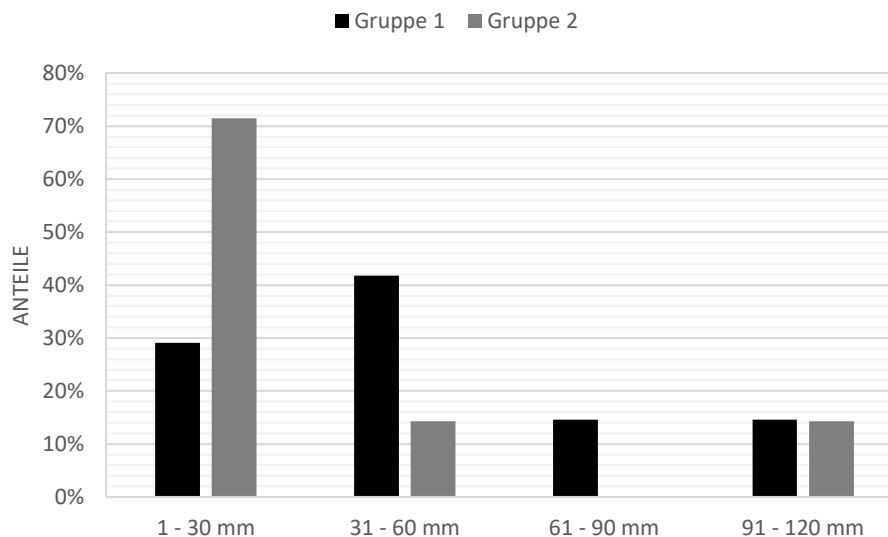


Abbildung 9: Verteilung der Tumorgöße innerhalb der Untergruppen.

Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten

Zumeist waren die Tumore im unteren Drittel ($n = 76$; 63,9%) des Ösophagus und an der Kardia ($n = 49$; 41,2%) lokalisiert, die restlichen Tumore befanden sich im mittleren ($n = 24$; 20,2%) bzw. im proximalen ($n = 19$; 16,0%) Ösophagusdrittel. Nur selten kam es zu einer Infiltration in den Magen ($n = 9$; 7,6%).

Durch die große Anzahl an fehlenden pTNM-Stadien war die Aussagekraft der Auswertung dieser Daten eingeschränkt. In den einzelnen Kategorien fehlten 24% bis 66% der Daten. Bei zwei Drittel ($n = 42$) aller Tumoren, bei denen das pT-Stadium angegeben wurde, lag ein T-Stadium drei oder höher vor. Lediglich 17,9% ($n = 10$) der Tumore wurden in früheren Tumorstadien diagnostiziert. Diese Verteilung traf auch für beide Untergruppen zu. In der erfassten Stichprobe waren etwa 75% ($n = 38$) nodal positiv, davon waren bei 23,5% ($n = 12$) ein bis zwei Lymphknoten, bei 19,6% ($n = 10$) drei bis sechs Lymphknoten und bei 25,5% ($n = 13$) mindestens sieben Lymphknoten befallen. Betrachtet man nur die Patienten der Gruppe 1, wiesen nahezu 75% ($n = 38$) Lymphknotenmetastasen auf, bei Patienten der Gruppe 2 waren etwa 66% ($n = 4$) nodal positiv. Indes wurden nur bei 5,8% ($n = 3$) aller Patienten Fernmetastasen diagnostiziert, hier waren in 95,7% ($n = 44$) der Patienten der Gruppe 1 und 83,3% ($n = 5$) der Patienten der Gruppe 2 keine Fernmetastasen aufgetreten (Abb. 10). Überwiegend waren die erfassten Tumore mittel bis schlecht differenziert. Hierbei verhielten sich die untersuchten Patientengruppen ähnlich. Weitere Kategorien der TNM-Klassifikation und deren Häufigkeiten

in den Stichproben sind in Tabelle 3 beschrieben. Zusammenfassend fanden sich zwischen den beiden Untergruppen keine signifikanten Unterschiede in Tumorausdehnung und Grading.

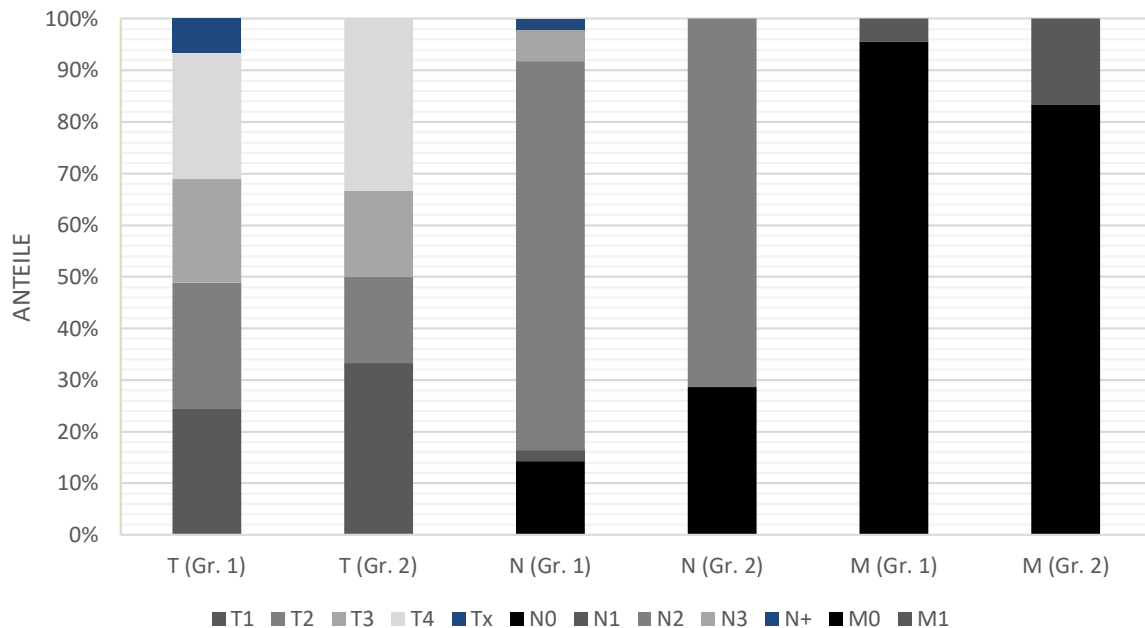


Abbildung 10: Verteilung der TNM-Stadien innerhalb der Untergruppen.

Gr. 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gr. 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten

Bei über der Hälfte der gesamten Karzinome war bei Erstdiagnose bzw. nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine operative Therapie möglich. 44 (37,0%) Patienten konnten nicht operiert werden, bei insgesamt zwölf (10,1%) Fällen war die Datenlage nicht eindeutig. In Gruppe 2 wurden bis zu 61% (n = 8) der Patienten operiert, in Gruppe 1 fand bei nahezu 52% (n = 55) eine Operation statt. Konnten die Tumore operativ entfernt werden, gelang in 87,3% (n = 48) aller operablen Fälle eine R0-Resektion. Bei 28,6% (n = 2) der Patienten der Gruppe 2 und bei 10,4% (n = 5) der Patienten der Gruppe 1 konnte der Tumor nicht vollständig entfernt werden.

Der makroskopische Aspekt der Karzinome der Studienteilnehmer war vielfältig. Allgemein wurden die Tumore vor allem z.B. als blutig oder stenosierend beschrieben, dies wurde als „Sonstiges“ (n = 55; 46,2%) klassifiziert. Des Weiteren waren die Tumore häufig auch zirkumferentiell (n = 39; 32,8%), exkavierend (n = 39; 32,8%) und polypös (n = 33; 27,7%). Während das makroskopische Aussehen der Tumore der Gruppe 1 etwa gleich verteilt war wie in der

Gesamtgruppe, wurden die Tumore der Gruppe 2 gehäuft als polypös ($n = 6$; 46,2%), ulzerierend ($n = 5$; 38,5%), zirkumferentiell ($n = 4$; 30,8%) oder „Sonstiges“ ($n = 4$; 30,8%) beschrieben. Hierbei handelte es sich jedoch nicht um signifikante Unterschiede.

5.1.3 Indikationen der Untersuchungen

Mit 64,7% ($n = 77$) wurde überwiegend Dysphagie als Untersuchungsgrund angegeben. Nur 36,1% ($n = 43$) klagten über Gewichtsverlust und 19,3% ($n = 23$) über sonstige Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Luftnot, Rückenschmerzen und weitere. Auch bei Patienten der Gruppe 1 dominierten bei den Untersuchungsgründen vor allem Dysphagie ($n = 71$; 67,0%) und Gewichtsverlust ($n = 39$; 36,8%). In Gruppe 2 häuften sich sonstige Beschwerden oder Gründe ($n = 7$; 53,9%). Auch in dieser Gruppe klagten nahezu 50% ($n = 6$) der Patienten über Dysphagie. Viele der ÖGDs der Patienten der Gruppe 2 fanden als Kontrolle ($n = 5$; 38,5%) statt. Einige litten an Übelkeit ($n = 5$; 38,4%) oder Gewichtsverlust ($n = 4$; 30,8%). Der Unterschied in der Häufigkeit der Gründe war im Falle der Übelkeit ($p = 0,0114$), der Kontrolluntersuchung ($p = 0,0003$) und „Sonstiger“ ($p = 0,0033$) statistisch signifikant (Abb. 11)

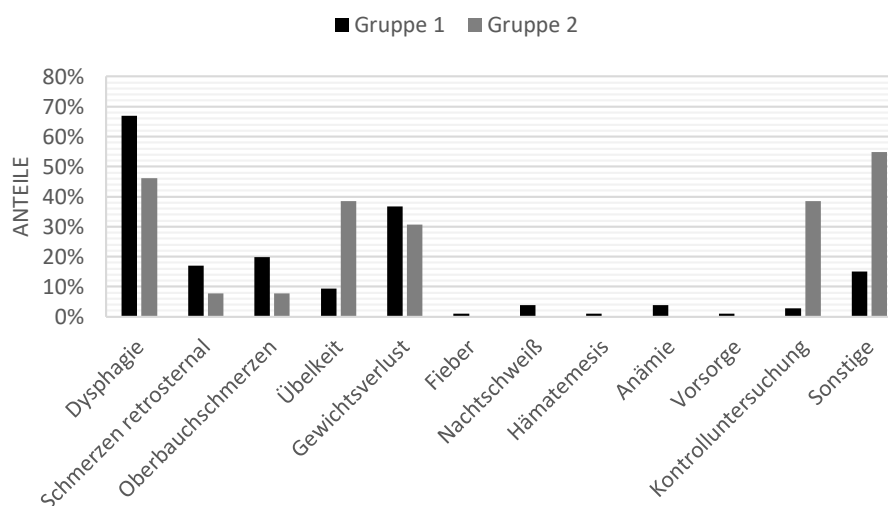


Abbildung 11: Verteilung der Indikationen für die d-ÖGD nach Untergruppen.

Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten

5.1.4 Risikofaktoren

Als häufigste Risikofaktoren des Ösophaguskarzinoms bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden Rauchen, Einnahme von PPIs und Alkoholabusus identifiziert. Die Risikofaktoren wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose häufiger als weiterhin „aktuell“ angegeben, als dass sie weiter in der Vergangenheit zurücklagen, z.B. Zustand nach Nikotinkonsum oder ausgeheilte Infektion. 76,9% (n = 10) der Patienten aus Gruppe 2 nahmen regelmäßig PPI ein. Dies war deutlich häufiger als bei Patienten aus Gruppe 1 (n = 12; 11,3%) und war somit signifikant ($p < 0,001$). Weitere erfragte Risikofaktoren wie Rauchen, OPs im oberen Gastrointestinaltrakt, Alkoholabusus oder HP-Gastritis zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 12 und 13).

Bei 45,4% (n = 54) aller Patienten wurde vor der d-ÖGD weitere apparative Diagnostik durchgeführt. Am häufigsten wurden eine sonstige Untersuchung (n = 21; 17,7%) wie z.B. Röntgen oder ein Röntgen-Breischluck angewandt. Besonders häufig wurden sonstige Untersuchungen bei Patienten der Gruppe 2 durchgeführt ($p = 0,0524$) (Abb. 14).

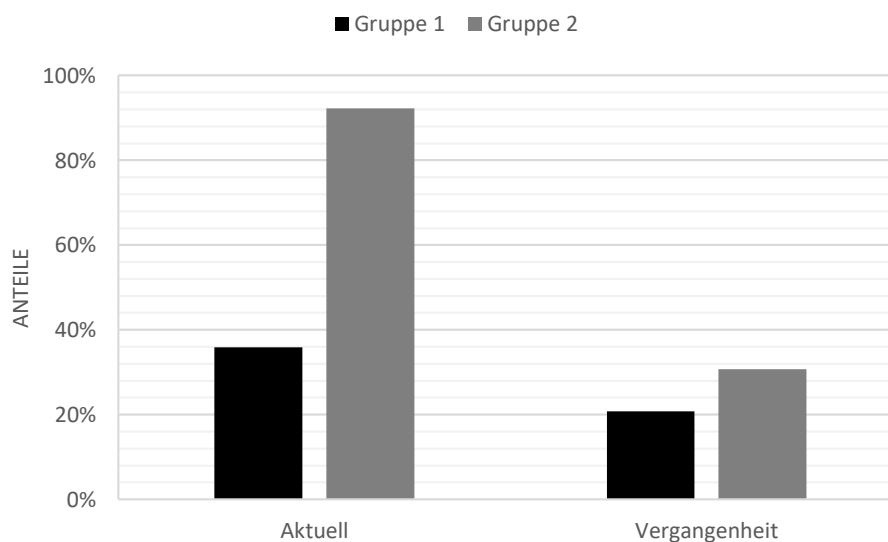


Abbildung 12: Risikofaktoren der Patienten nach Untergruppen und Zeitpunkt.

Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten

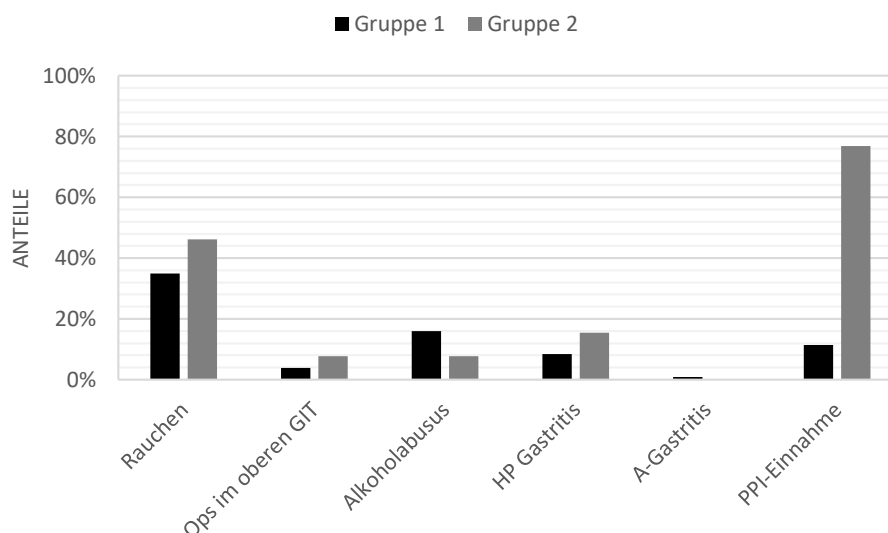


Abbildung 13: Risikofaktoren der Patienten nach Untergruppen.

A-Gastritis = Typ-A Gastritis; GIT = Gastrointestinal Trakt; Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; HP = Helicobacter pylori; PPI = Protonenpumpeninhibitor

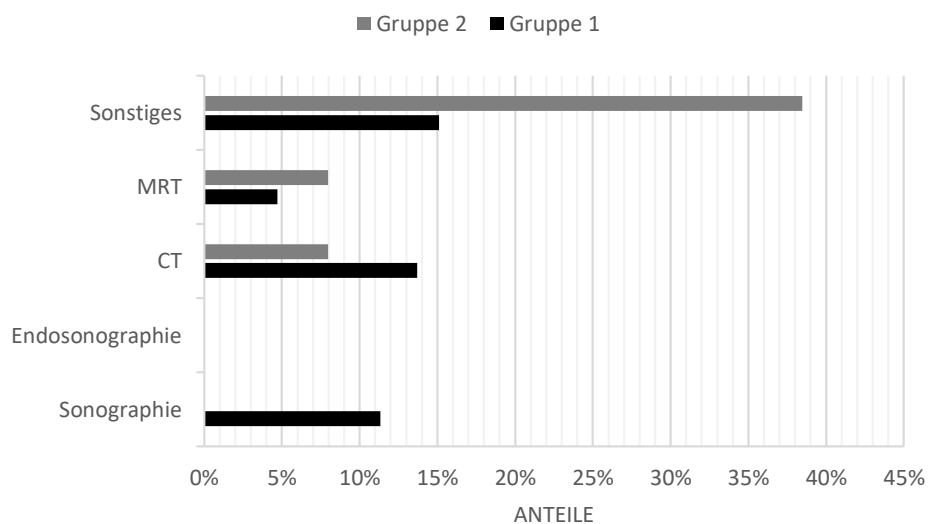


Abbildung 14: Weitere vorherige Untersuchungen nach Untergruppen.

Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten;

5.1.5 Subgruppen-Analysen

Für die im ersten Erhebungsbogen als die Diagnosestellung signifikant beeinflussenden Merkmale wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Diese zeigte, dass bei Patienten mit einem Barrett-Ösophagus (7/28 Patienten mit Barrett-Ösophagus; 25%) die Tumore in der d-ÖGD als signifikant häufiger als erythematös beschrieben wurden als bei Patienten ohne Barrett-Ösophagus (6/91 Patienten ohne Barrett-Ösophagus; 6,59%; $p = 0,0122$). Es zeigte sich, dass Tumore bei gleichzeitig bestehendem Barrett-Syndrom in 89,3% ($n = 25$) Adenokarzinome ($p = 0,0004$) und nur 10,7% ($n = 3$) Plattenepithelkarzinome ($p = 0,0007$) waren. Bei 47,1% (8) der Patienten mit Barrett-Ösophagus wurde der Tumor im Stadium T1 bis T2 diagnostiziert, bei Patienten ohne diese Metaplasie waren nur 5,1% ($n = 2$) zum Zeitpunkt der Diagnose noch im T1 oder T2 Stadium ($p = 0,0003$). Eine ähnliche Tendenz ergab sich auch beim Grading (mit Barrett-Ösophagus G 1-2: 17; 73,9%; ohne Barrett-Ösophagus G 1-2 39; 57,4%; $p = 0,0020$). Nur in 25% ($n = 12$) der Fälle in denen ein R0-Stadium erreicht werden konnte, handelte es sich hierbei um Patienten mit Barrett-Metaplasie, in 75% ($n = 36$) waren es Patienten ohne Barrett-Ösophagus ($p = 0,0239$). Patienten ohne Schleimhautveränderungen im Sinne eines Barrett-Syndroms litten signifikant ($p = 0,0248$) häufiger unter Gewichtsverlust ($n = 38$; 41,8%) als Patienten mit Barrett-Syndrom ($n = 15$; 7,9%).

Die Subgruppenanalyse beim Merkmal „Kontrolluntersuchung“ zeigte, dass bei diesen Patienten häufiger in der Vergangenheit eine Operation des oberen GIT erfolgte (2/8 mit Indikation Kontrolluntersuchung; 25,0%) als bei Patienten ohne diese Indikation (3/111 mit Indikation Kontrolluntersuchung; 2,7%; $p = 0,0377$). Patienten mit der Indikation „Kontrolluntersuchung“ ($n = 4$; 50,0%) wurde im Verhältnis gesehen häufiger PPIs verordnet als anderen Patienten ($n = 18$; 16,2%; $p = 0,0377$). Bei 2 von insgesamt 5 (40%) Patienten mit der Indikation „Kontrolluntersuchung“ traten Fernmetastasen auf, dies traf lediglich auf einen von insgesamt 46 (2,1%) Patienten ohne die Indikation „Kontrolluntersuchung“ zu ($p = 0,0217$). War eine der Indikationen zur d-ÖGD die Kontrolle eines Befundes, so wurde auch häufiger ($n = 4$; 50,0%) weitere sonstige Untersuchungen wie z.B. ein Röntgen durchgeführt, als bei Patienten, bei denen diese Indikation nicht aufgeführt wurde ($n = 17$; 15,3%; $p = 0,0319$).

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zeigte sich auch bei Patienten mit sonstigen Indikationen für die d-ÖGD, diese klagten seltener gleichzeitig über Dysphagie (6/23 mit „Sonstiger Grund für Untersuchung“; 26,1%). Dem entgegengesetzt, gaben 74,0% (71/96 ohne „Sonstiger Grund für Untersuchung“) der Patienten ohne sonstige Untersuchungsgründe an unter Dysphagie zu leiden.

Eine detaillierte Auflistung der Subgruppenanalysen befindet sich in den Tabellen 4 und 5 im Anhang.

5.2 Zweiter Erhebungsbogen: Vergleich v-ÖGDs und d-ÖGDs

Im zweiten Erhebungsbogen wurden die ÖGDs der 13 Patienten mit mindestens einer weiteren ÖGD innerhalb von drei Jahre vor Tumordiagnose genauer untersucht. Hierbei wurden die d-ÖGD und die ältesten v-ÖGDs innerhalb der 36 Monate miteinander verglichen. Eine Einteilung der Fälle in die Gruppen „übersehen“ und „**vermutlich übersehen**“ befindet sich in Tabelle 1.

Bei 53,9% (n = 7) der Patienten lag zwischen der v-ÖGD und der d-ÖGD und einer weiteren ÖGD mindestens ein bis zwölf Monate, bei 15,9% (n = 2) 13 bis 24 Monate und bei 30,8% (n = 4) 25 bis 36 Monate. Im Mittel lagen $16,1 \pm 14,1$ Monate zwischen den Untersuchungen, das Maximum lag bei 36 das Minimum bei einem Monat (Abb. 15). Leider war es nicht möglich, die Uhrzeit und Dauer der ÖGDs anhand der Befunde auszuwerten.

Geschlecht	Alter in Jahren	v-ÖGD-Befunde	Karzinom-Typ	Übersehen oder vermutlich übersehen	Möglicher Grund	Zeitraum zwischen ÖGDs in Monaten
M	66	Refluxösophagitis	Platten	Übersehen	Keine Biopsie	8
W	72	Refluxösophagitis, Magenulkus	Adeno	Übersehen	Keine Biopsie	1
M	70	Rückgang Refluxösophagitis	Platten	Übersehen	Keine Biopsie	1
M	57	Axiale Hiatushernie mit V.a. Short-Barrett-Ösophagus	Adeno	Übersehen	Keine Biopsie	3
W	63	Hiatushernie, Antrumgastritis	Adeno	Vermutlich Übersehen	Nicht gesehen	34
M	79	Hiatusgleithernie, Barrett-Ösophagus	Platten	Vermutlich Übersehen	Nicht gesehen	20
M	68	Antrumgastritis, PEG-Einlage	Platten	Vermutlich Übersehen	Nicht gesehen	35
M	50	Hiatushernie, Refluxösophagitis, Barrett-Ösophagus	Adeno	Vermutlich Übersehen	Biopsie benigne	36
M	53	Barrett-Ösophagus mit exophytischem Tumor	Platten	Vermutlich Übersehen	Biopsie benigne	31
M	64	Refluxösophagitis, Pangastritis	Adeno	Übersehen	Biopsie benigne	2
M	52	Short-Segment-Barrett-Ösophagus	Adeno	Übersehen	Biopsie benigne	5
M	71	Barrett-Ösophagus, Hiatushernie verdächtige Zone	Adeno	Vermutlich Übersehen	Biopsie benigne	22
M	79	Long-Segment Barrett-Ösophagus, Pangastritis	Adeno	Übersehen	Keine Durchführung tumorbezogener Maßnahmen	11

Tabelle 1: Einteilung der Patienten der Gruppe 2.

Adeno = Adenokarzinom; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastrroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigen; PEG-Einlage = Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie; Platten = Plattenepithelkarzinom; übersehen = Intervall zwischen vorangegangener und erstdiagnostizierender Ösophagogastrroduodenoskopie beträgt weniger als ein Jahr; vermutlich übersehen = Intervall zwischen vorangegangener und erstdiagnostizierender Ösophagogastrroduodenoskopie beträgt ein bis drei Jahre; v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastrroduodenoskopie ohne Tumorbefund

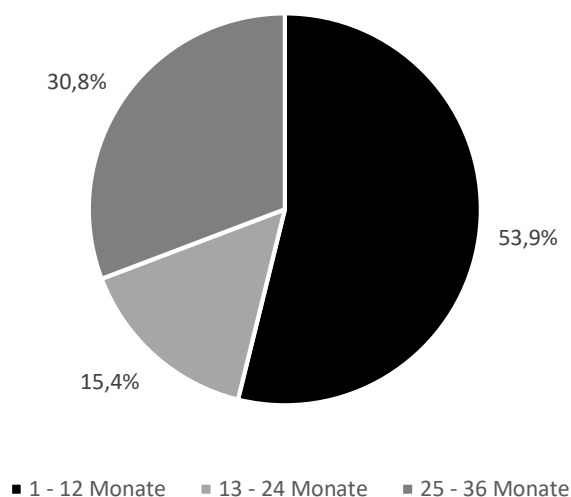


Abbildung 15: Zeitraum zwischen v-ÖGD und d-ÖGD.
d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

5.2.1 Vergleich der Indikationen

Die Symptome änderten sich bei 69,3% (n = 9) der Patienten zwischen den ÖGDs. Vernachlässigt man die Patienten, bei denen bei einer oder beiden ÖGDs keine Symptome angegeben wurden, kam es insgesamt bei 81,8% (n = 9) der Patienten zu einer Symptomänderung (Abb. 16).

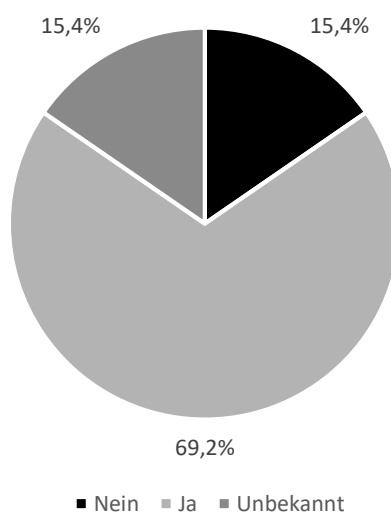


Abbildung 16: Symptomänderung zwischen v-ÖGD und d-ÖGD.
d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

Bei keinem der Patienten wurde eine v-ÖGD oder d-ÖGD aufgrund von Fieber, Nachtschweiß, Hämatemesis oder im Rahmen einer Vorsorge durchgeführt. Ein (7,0%) Patient klagte bei der v-ÖGD und ein anderer bei der d-ÖGD über retrosternale Schmerzen (κ -Koeffizient -0,0833). Litt zur Zeit der v-ÖGD ein (7,7%) Patient unter Anämie, wurde dies bei der Erstdiagnose nicht mehr erwähnt (κ -Koeffizient -0,0833). Zum Zeitpunkt der v-ÖGD klagten mehr Patienten über Oberbauchschmerzen (n = 3; 23,1%) als bei der d-ÖGD (n = 1; 7,7%; κ -Koeffizient -0,1304). Die d-ÖGD (n = 5; 38,5%) wurde geringfügig häufiger als die v-ÖGD (n = 4; 30,8%) als Kontrolle durchgeführt. Auch wurden signifikant (κ -Koeffizient 0,0930) häufiger sonstige Untersuchungsgründe wie z.B. Appetitverlust als ausschlaggebende Faktoren für die Entscheidung zur Durchführung der d-ÖGD angeführt. Litt bei der v-ÖGD nur ein (7,7%) Patient unter Übelkeit, wurde dieses Symptom bei der d-ÖGD fünfmal (38,5%) und somit signifikant häufiger (κ -Koeffizient -0,1471) angegeben. Während keiner der Patienten bei der ersten v-ÖGD Gewichtsverlust angab, wurde dieses Symptom bei der Tumordiagnose viermal genannt (30,8%). Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch bei dem Symptom Dysphagie. Bei vier Patienten trat dieses Symptom bei der v-ÖGD, bei der Erstdiagnose von sechs (47,1%) Patienten zeigte es sich auch zur Zeit der Tumordiagnose (Abb. 17).

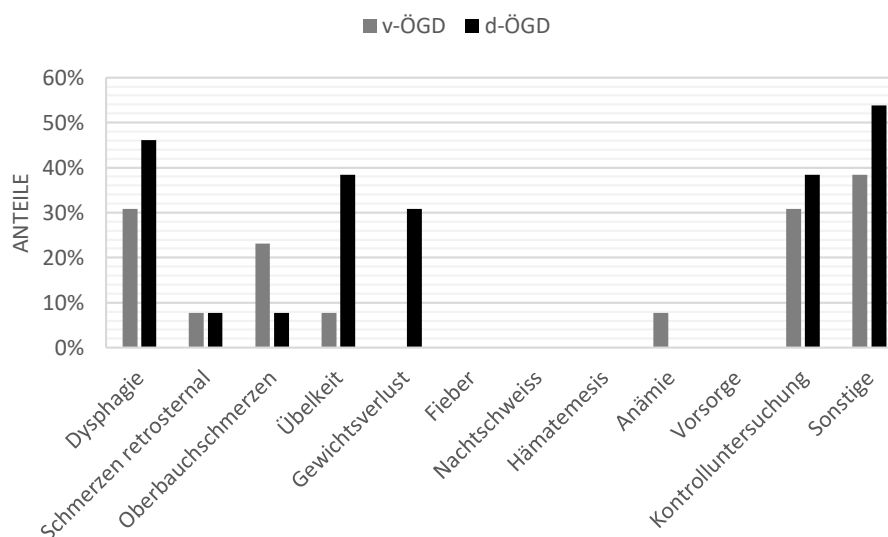


Abbildung 17: Indikationen der v-ÖGDs und d-ÖGDs.

d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

5.2.2 Vergleich der Rahmenbedingungen

Die d-ÖGDs der Gruppe 2 wurden bei sechs (46,2%) Patienten stationär und bei sieben (53,9%) ambulant durchgeführt. Fünf (38,5%) der v-ÖGDs fanden an einem Krankenhaus der Regelversorgung statt, vier (30,8%) in einer Schwerpunktpraxis und jeweils zwei (15,4%) in einer Praxis oder an einem Uniklinikum. Die Erstdiagnose wurde jeweils fünfmal (38,5%) an einem Uniklinikum und in Schwerpunktpraxen durchgeführt, die drei (23,1%) restlichen Untersuchungen an einem Krankenhaus der Regelversorgung. Die d-ÖGD fand also im Verhältnis zur v-ÖGD häufiger in spezialisierten Praxen oder an einem Uniklinikum statt, dies erreichte jedoch kein signifikantes Niveau.

Sieben (63,6%) der v-ÖGDs wurden von Fachärzten durchgeführt, drei (27,3%) von Oberärzten und eine (9,1%) von einem Chefarzt. Die d-ÖGD wurden in sechs (54,6%) Fällen von Oberärzten geleitet, viermal (36,4%) von Fachärzten und einmal (9,1%) von einem Assistenzarzt (κ -Koeffizient -0,0312) (Abb. 18).

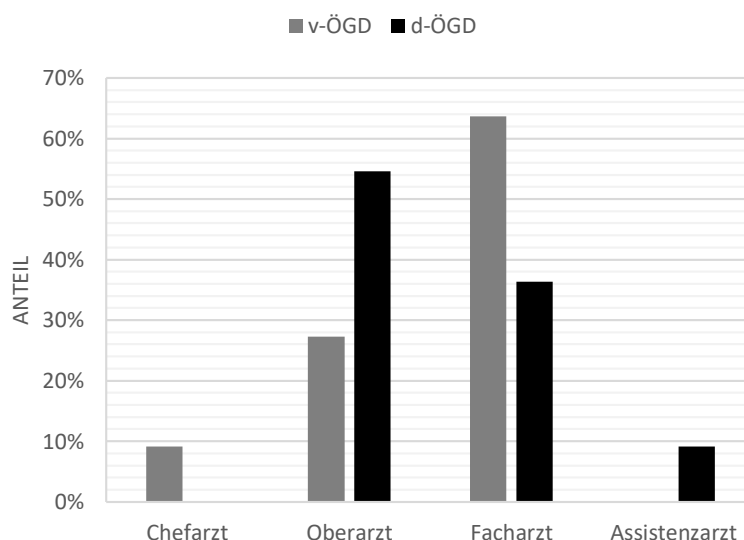


Abbildung 18: Durchführende Ärzte der v-ÖGDs und d-ÖGDs.
d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

Aus den dokumentierten Daten war es nur schwer möglich herauszufinden, ob den die Untersuchung durchführenden Ärzten die Patienten bereits bekannt waren. Bei den v-ÖGDs, die teils schon 2009 durchgeführt wurden, war es nur in drei (23,1%) Fällen möglich, diese Information aus den Dokumenten zu beziehen; bei den d-ÖGDs war dies bei acht (61,5%) Fällen möglich. Dies traf auch auf die Nüchternheit bei den Untersuchungen zu. Hier wurde bei der d-ÖGD bei

elf Patienten und bei der v-ÖGD bei lediglich acht Patienten die Nüchternheit sicher dokumentiert, bei den restlichen Patienten war dies aus den ÖGD Befund nicht eruierbar.

Eine Bestimmung des κ -Koeffizienten bei dem Merkmal „Eingeschränktes Sichtverhältnis“ war nicht möglich. Nur bei zwei (16,67%) der d-ÖGDs kam es während der Untersuchung zu einer eingeschränkten Sicht, dies trat bei keiner der v-ÖGDs auf.

Sechsmal (66,7%) wurde die v-ÖGD mit und dreimal (33,3%) ohne Sedierung durchgeführt (κ -Koeffizient 0,0000). In der d-ÖGD waren 10 (90,9%) der Patienten sediert, ein (9,1%) Patient war nicht sediert, bei zwei Patienten konnte diese Information nicht gewonnen werden. Die Erfassung der verwendeten Sedierungsmedikamente stellte sich vor allem bei den v-ÖGDs als schwierig heraus. In der v-ÖGD wurde dreimal (75,0%) Propofol und einmal (25,0%) Midazolam verwendet. Dem hingegen wurde in der d-ÖGD je sechsmal (50,0%) Midazolam und/oder Propofol benutzt (κ -Koeffizient Propofol -0,3333; κ -Koeffizient Midazolam 0,3333) (Abb. 19 und 20).

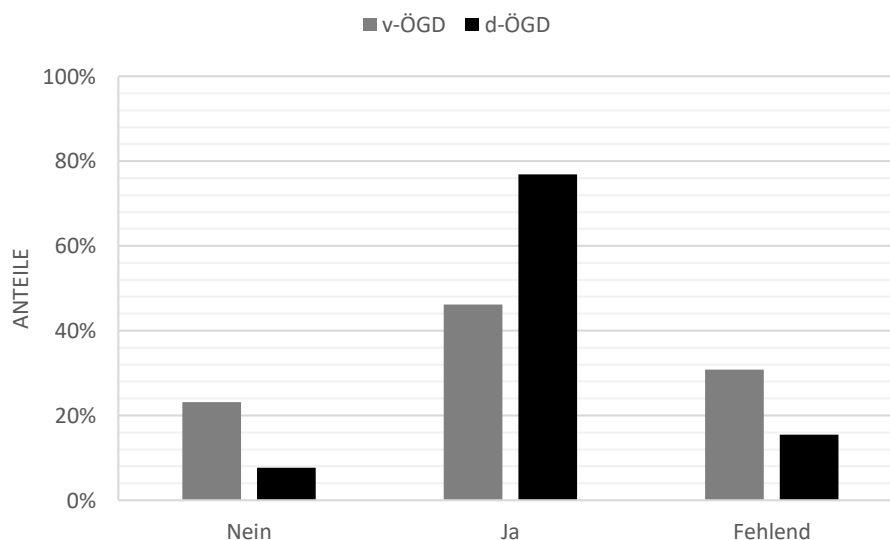


Abbildung 19: Sedierung der Patienten während der v-ÖGDs und d-ÖGDs.

d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

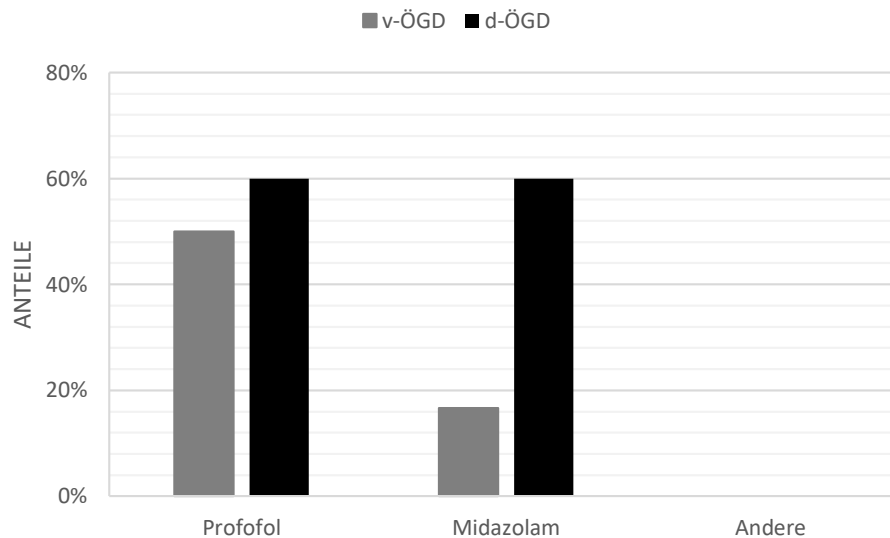


Abbildung 20: Verteilung der Medikamente zur Sedierung während der v-ÖGDs und d-ÖGDs.
d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastrroduodenoskopie ohne Tumorbefund

Nur bei einem Patienten (7,7%) wurde die d-ÖGD vorzeitig abgebrochen, da hierbei der Tumor den Durchtritt durch die Ösophaguspassage versperrte. Eine Bestimmung des κ -Koeffizient war nicht möglich.

Während den Untersuchungen wurden gleichzeitig aus verschiedenen Stellen histologische Proben gewonnen. Bei 84,6% (n = 11) der v-ÖGDs wurden Biopsien entnommen (Abb. 21). Diese entstammten jeweils zweimal (20,0%) aus Duodenum und Kardia, achtmal (80,0%) aus dem Ösophagus und sechsmal (60,0%) aus dem Magen. Während der d-ÖGD wurden alle Karzinome biopsiert. Die Biopsien wurden bei jeweils zwei (16,7%) Patienten – jedoch anderen Patienten als in der v-ÖGD – aus Duodenum (κ -Koeffizient -0,2857) und Kardia (κ -Koeffizient -0,2857), bei zwölf (100%) aus dem Ösophagus und bei fünf (41,7%) aus dem Magen entnommen. In der v-ÖGD konnten bei drei Patienten, in der d-ÖGD bei einem Patienten keine Hinweise über die genauen Biopsiestellen ausgewertet werden. Es zeigt sich, dass bei der d-ÖGD insgesamt mehr biopsiert und hierbei auch mehr Proben aus dem Bereich des Ösophagus entnommen wurden (Abb. 22). Eine Bestimmung des κ -Koeffizienten der Merkmale „Anzahl der Biopsien“ und „Lokalisation – Ösophagus“ war unter anderem aufgrund der hohen Menge an fehlenden Ausprägungen nicht möglich.

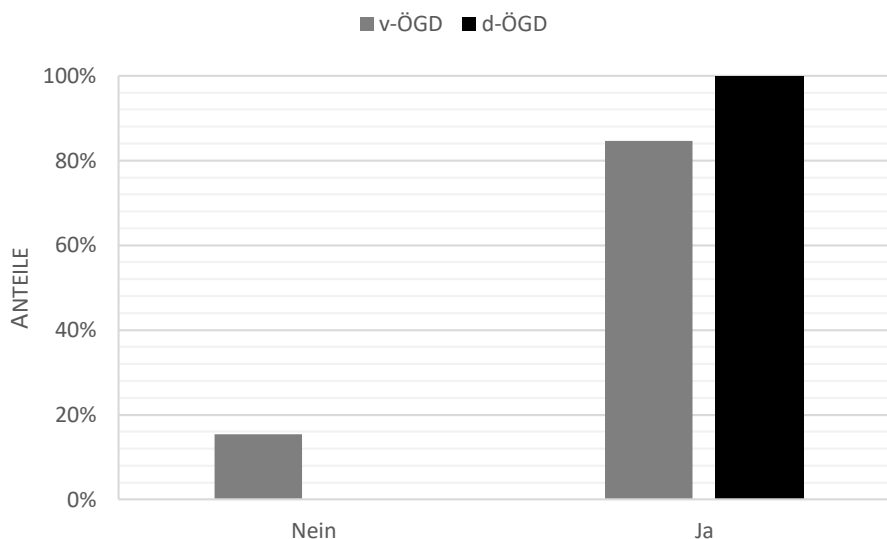


Abbildung 21: Übersicht ob in v-ÖGD und d-ÖGD Biopsien entnommen wurden.
d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

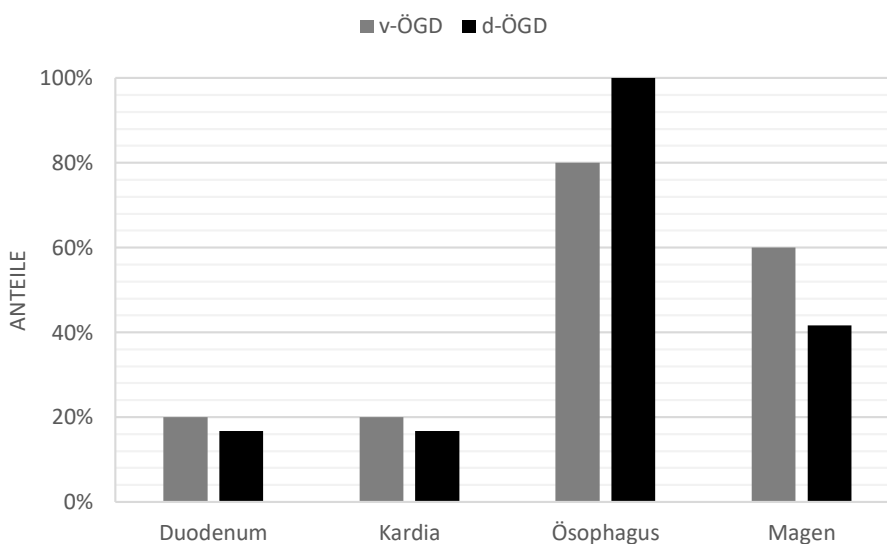


Abbildung 22: Übersicht über die Orte der Probeentnahme.
d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

Die Häufigkeiten der verwendeten Gerätetypen finden sich in der Tabelle 6 im Anhang, eine Bestimmung des κ -Koeffizienten war durch die große Anzahl an fehlenden Angaben nicht möglich.

Zwei (20,0%) Gewebeproben der v-ÖGD wurden am Pathologischen Institut der UMM untersucht, acht (80,0%) außerhalb. Bei drei Patienten war es nicht möglich, den pathologischen Befund zu erhalten. Im Zuge der d-ÖGD wurden die Biopsien häufiger in der UMM ($n = 6$; 54,5%) begutachtet als außerhalb ($n = 5$; 45,5%) (Abb. 23). Auch bei dieser Untersuchung war es bei zwei Patienten nicht möglich, den pathologischen Befund einzusehen.

Eine detaillierte Verteilung der beteiligten Pathologen findet sich in der Tabelle 6 im Anhang, ein κ -Koeffizient konnte aufgrund der Menge an fehlenden Angaben zu diesem Merkmal nicht bestimmt werden.

Die Biopsie benötigte bei der v-ÖGD im Mittel 1,4 Tage \pm 1,6 bis sie in der Pathologie beurteilt wurde. Am häufigsten ($n = 5$; 55,6%) wurden die Biopsien nach einem Tag von einem Pathologen begutachtet, der maximale Zeitraum zwischen Entnahme und histologischer Befundung betrug fünf Tage. Bei der Erstdiagnose erreichten die Biopsien die Pathologie im Durchschnitt nach 0,6 Tagen \pm 0,7. Maximal betrug der Zeitraum zwischen Entnahme und histologischer Untersuchung zwei Tage. Über die Hälfte ($n = 6$; 54,6%) der Proben konnten noch am selben Tag von einem Pathologen beurteilt werden (Abb. 24). Im Vergleich war der Zeitraum zwischen Entnahme und histologischer Untersuchung der Biopsie bei der Erstdiagnose kürzer als bei der v-ÖGD, es konnte jedoch kein κ -Koeffizient berechnet werden.

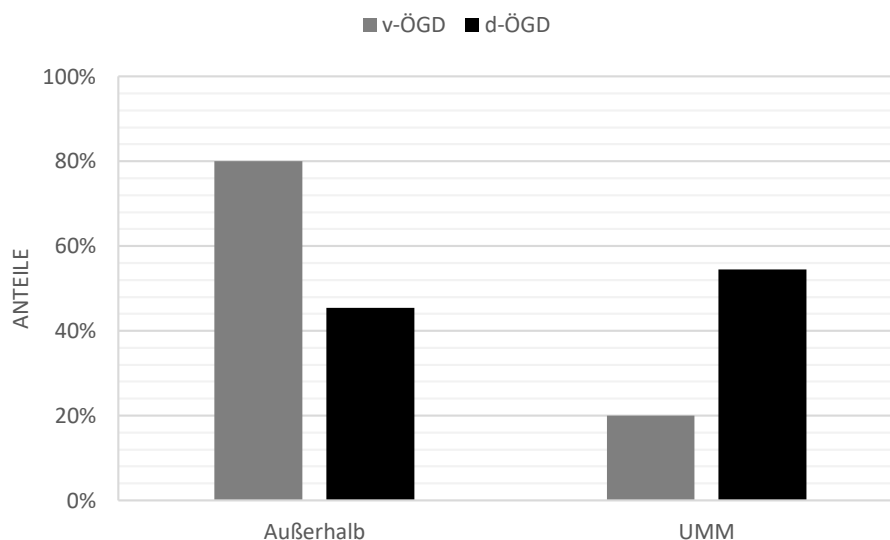


Abbildung 23: Übersicht über die bearbeitenden pathologischen Institute.
d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

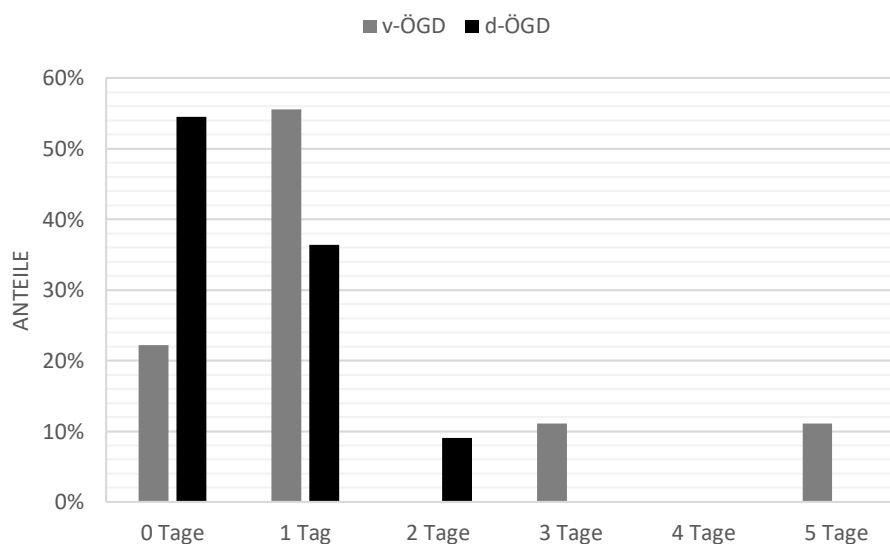


Abbildung 24: Länge des Zeitraums zwischen Entnahme der Biopsie und Befundung der Biopsie durch den Pathologen.
d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte;
v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

6. DISKUSSION

6.1 Treffsicherheit

Bisher befassen sich weltweit nur wenige Studien mit der Treffsicherheit von ÖGDs bei Ösophaguskarzinomen. In dieser Studie wurden insgesamt 119 Patienten mit der Haupt- oder Nebendiagnose C15 Ösophagustumor einschließlich Kardiakarzinomen innerhalb der Jahre 2012 bis 2014 untersucht. Bei 13 Patienten fand in einem Zeitraum von drei Jahren vor Tumordiagnose eine v-ÖGD ohne Tumorbefund statt. Dies entspricht einer Falsch-Negativ-Rate von 10,9%. In einer Meta-Analyse, die sich mit bisherigen Studien zur Treffsicherheit der ÖGD bei Karzinomen des gesamten oberen Gastrointestinaltraktes befasst, wurde eine Falsch-Negativ-Rate von 11,3% ermittelt ³⁵. Eine der ersten westlichen Studien zu diesem Thema stammt von Yalamarhi et al., diese ergab eine Falsch-Negativ-Rate von 9,8% ³⁹. In der bisher wohl größten Studie zu diesem Thema von Chadwick et al. mit insgesamt 6943 Ösophaguskarzinompatienten wurde bei 7,8% eine Tumor-negative v-ÖGD durchgeführt ³⁶. Viele der Studien differenzieren in ihren Angaben nicht zwischen Ösophagus-, Magen und Duodenalkarzinomen (Tabelle 2). Erschwert wird die Unterteilung zusätzlich dadurch, dass Karzinome im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs nach heutiger Studienlage noch nicht sicher dem Magen oder Ösophagus zugeordnet werden können. Karzinome der Kardia, von denen große Anteile in den Ösophagus ragten, gingen in dieser Studie ein. Ob diese Karzinome jedoch auch in früheren Studien als Ösophaguskarzinome gewertet wurden, ist auch nach intensiver Literaturrecherche bei einigen Studien nicht eruierbar. Um die Relevanz der ermittelten Falsch-Negativen-Rate einschätzen zu können und daraus auf die Effektivität der ÖGD bei der Tumorsuche schließen zu können, lohnt sich ein Vergleich mit der Falsch-Negativ-Rate bei Koloskopien zur Suche nach kolorektalen Karzinomen. Hierbei beträgt die Falsch-Negativ-Rate bis zu 4% und liegt somit deutlich unter der Falsch-Negativ-Rate der ÖGD bei Ösophaguskarzinomen ⁴⁵. Dies zeigt, dass die ÖGD im Vergleich zur Koloskopie im Bereich der Tumordiagnostik noch nicht so sicher ist, da Tumore häufiger übersehen werden.

Studie	Fallzahl	Falsch-Negativ-Rate	Ösophagus	Übergang/ Kardia	Magen	Duodenum
Yalamarthy	305	9,8%	X		X	
Milestone	248	10,1%	X		X	
Raftopoulos	822	6,7%	X		X	X
Chadwick	6943	7,8%	X	X		
Bloomfeld	110	9,1%	X			
Diese Studie	119	10,9%	X	X		

Tabelle 2: Übersicht über die Falsch-Negativ-Rate bisheriger Studien.^{35,36,39,40,46}

Wie in früheren Studien von Yalamarthy et al., Chadwick et al. und Raftopolous et al. zeigte sich auch in dieser Studie kein Geschlechtsunterschied^{36,39,40}. Zwar erkrankten Männer deutlich häufiger an einem Ösophaguskarzinom als Frauen, die Karzinome wurden bei Männern dennoch nicht häufiger übersehen. Das mittlere Alter der Stichprobe entspricht mit $64,6 \text{ Jahren} \pm 10,5$ etwa dem Altersgipfel des Ösophaguskarzinoms der Gesamtbevölkerung³. Die Patienten mit mindestens einer v-ÖGD vor der Erstdiagnose waren im Mittelwert ($66,3 \text{ Jahre} \pm 9,5$) nur geringfügig älter als die Patienten ($64,4 \pm 10,6$) mit lediglich einer d-ÖGD im Beobachtungszeitraum.

Nach Veitch et al. werden Adenokarzinome vor allem im Bereich des gastroösophagealen Übergangs und im unteren Drittel des Ösophagus, Plattenepithelkarzinome vor allem im Bereich des oberen Ösophagusdrittels übersehen⁴⁷. Dies deckt sich unter anderem mit den Ergebnissen von Chadwick et. al., die vermuteten, dass ein Plattenepithelkarzinom im oberen Ösophagus häufiger übersehen wird, da womöglich das Endoskop am Ende einer Untersuchung zu schnell zurückgezogen wird³⁶. Ein signifikant häufigeres Auftreten eines der Karzinomtypen konnte in dieser Studie hingegen nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich aber, dass Adenokarzinome bevorzugt im Bereich des mittleren und distalen Drittel und Plattenepithelkarzinome vor allem im Bereich des proximalen und mittleren Drittels des Ösophagus auftreten. Zudem trat das Adenokarzinom häufig bei Patienten mit Barrett-Ösophagus auf.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Falsch-Negativ-Rate von 10,9% der ÖGD in dieser Studie leicht höher ist als in vergleichbaren Studien. Dies ist möglicherweise sowohl durch das Miteinbeziehen der Kardiakarzinome als auch durch die geringere Fallzahl erklärbar, so dass die Falsch-Negativ-Rate dieser Untersuchung wiederum dennoch mit vorherigen Studien vergleichbar ist. Alter und Geschlecht des Patienten gelten nach den Ergebnissen dieser und früherer Studien weiterhin nicht als Einflussfaktoren für das Übersehen eines Karzinoms bei

einer ÖGD. Im Gegensatz zu ähnlichen Studien konnte in dieser Arbeit keine bestimmte Lokalisation oder kein bestimmter Tumortyp als Risikofaktor ermittelt werden.

6.2 Mögliche Einflussfaktoren auf das Übersehen eines Tumors in einer ÖGD anhand des ersten Erhebungsbogens

Für eine Bewertung der Ergebnisse des ersten Erhebungsbogens wurden die Patienten in zwei Gruppen – Gruppe 1 ohne v-ÖGD und Gruppe 2 mit v-ÖGD – aufgeteilt. Diese beiden Gruppen werden nun gegenübergestellt, um mögliche Unterschiede in den erhobenen Merkmalen aufzudecken.

6.2.1 Barrett-Ösophagus

Insgesamt wurde bei 23,5% der Patienten ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert und dieser lag bei Patienten der Gruppe 2 (7; 53,6%) häufiger vor als bei Patienten der Gruppe 1 (21; 19,8%). Diese Verteilung kann unterschiedliche Ursachen haben:

Zum einen kann die Diagnose eines Karzinoms innerhalb eines Barrett-Ösophagus allgemein erschwert sein. Durch den Umbau des Gewebes im Bereich des Barrett-Ösophagus ist ein möglicher Tumor womöglich schwieriger von der veränderten Ösophagusschleimhaut abgrenzbar. Während im ansonsten gesunden Ösophagus Karzinome deutlich z.B. als Ulcera oder Raumforderungen imponieren, kann ein Tumor im frühen Stadium innerhalb eines Barrett-Ösophagus-Abschnittes große makroskopische Ähnlichkeiten mit dem bereits veränderten Barrett-Gewebe haben ^{20,48}. In den rötlich-zungenförmigen Ausläufern der Barrett-Metaplasie können Barrett-Tumore, die in dieser Studie vor allem als erythematöse Schleimhautveränderungen beschrieben wurden, übersehen werden. Es erscheint so, als ob Karzinome in diesen Bereichen nicht so deutlich imponieren wie in einer gesunden Ösophagusschleimhaut, so dass auch bei initial bestehendem Tumorverdacht z.B. die Auswahl der Biopsiestelle durch die veränderten Bedingungen erschwert sein kann. Das Risiko, eine Biopsie aus dem Bereich der Barrett-Metaplasie ohne Karzinomzellen zu nehmen, könnte somit ansteigen. Im Falle eines Barrett-Ösophagus kann es auf diese Weise gehäuft zu falsch-negativen Biopsiebefunden kommen, was das Risiko, ein Karzinom innerhalb einer Barrett-Mucosa zu übersehen, erhöht.

Darüber hinaus ist es möglich, dass die größere Häufigkeit der Patienten mit Barrett-Ösophagus in Gruppe 2 eine zu erwartende Nebenerscheinung der Durchführung leitliniengerechter regelmäßiger Kontroll-ÖGDs ist^{20,21}; dies allein erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine v-ÖGD. Die Patienten, die sich aufgrund einer Barrett-Metaplasie regelmäßig kontrollieren ließen, dürften demnach nicht als übersehene Karzinome gewertet werden. Dennoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass auch bei den vorangegangenen Kontrollen innerhalb der drei Jahre vor Erstdiagnose ein Karzinom schon bestanden haben könnte, da es nach Auffassung einiger Autoren unwahrscheinlich ist, dass von Tumorentwicklung bis zu Beginn der Symptomatik mehr als drei Jahre vergehen³⁸. Mithilfe dieser Tumorentwicklungszeit kann abgeschätzt werden, ob ein Tumor schon bei einer v-ÖGD hätte sichtbar sein sollen: bei vier der insgesamt sieben als übersehen gewerteten Karzinome mit Barrett-Ösophagus betrug das Intervall zwischen den v-ÖGDs und d-ÖGDs maximal ein Jahr. Drei weitere Karzinome wurden zwei oder sogar erst drei Jahre nach einer v-ÖGD diagnostiziert. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Tumore bei den vier Fällen mit kurzem ÖGD-Intervall von einem Jahr schon bereits bei der ersten Untersuchung bestanden, ist nach Einbeziehung der Tumorentwicklungszeit hoch. Diese genauere Betrachtung der Fälle zeigt, dass trotz Kontrollen das Übersehen eines Karzinoms innerhalb einer Barrett-Metaplasie möglich ist.

Auch wenn Karzinome bei Patienten mit Barrett-Ösophagus eventuell häufiger übersehen wurden, ist es bemerkenswert, dass diese Tumore anscheinend dennoch in früheren Stadien diagnostiziert wurden. Dies zeigt sich in dieser Studie daran, dass die Tumore bei Patienten mit Barrett-Schleimhaut im Vergleich zu Patienten ohne diese Metaplasie in niedrigeren T-Stadien und Grading auftraten. Diese Erkenntnis sollte aufgrund der unvollständigen Datenlage bei der Angabe der pTNM-Stadien in den Krankenakten nur unter Vorbehalt als bedeutsam gewertet werden. Ein weiteres mögliches Anzeichen für eine frühere Diagnosestellung bei Barrett-Ösophagus könnte das insgesamt seltenere Auftreten von erst bei fortgeschrittenen Stadien auftretenden Alarmsymptomen wie Gewichtsverlust sein. Das Vorliegen von vor allem frühen Stadien der Karzinome könnte bedeuten, dass die bereits diskutierte Tumorentwicklungszeit bei Barrett-Karzinomen kürzer als bisher angenommen ist und die Tumore erst zwischen den v-ÖGDs und d-ÖGDs entstanden sind. Bei vier Patienten ist aufgrund des teils sehr kurzen Intervalls von wenigen Monaten zwischen den ÖGDs denkbar, dass sie in der v-ÖGD – auch wenn sie sich schneller entwickelt haben sollten als bisher angenommen – übersehen worden sind.

Obgleich Karzinome von Patienten mit Barrett-Ösophagus vermehrt in frühen Stadien entdeckt werden konnten, geht dies nicht simultan mit einem besseren Therapieerfolg einer Operation einher. Tumore mit bestehenden Barrett-Ösophagus konnten in dieser Studie seltener R0 reseziert werden als Tumore innerhalb eines unveränderten Ösophagus. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte sein, dass die makroskopische Abgrenzung innerhalb einer Operation oder Intervention zwischen tumorösen Gewebe und Barrett-Metaplasie in diesen Fällen schwerer ist als bei Patienten ohne Barrett-Metaplasie. Darüber hinaus wurde bei Karzinomen mit Barrett-Ösophagus häufig die endoskopische Mukosaresektion angewandt. Hierbei scheint es im Vergleich zur konventionellen operativen Resektion schwieriger zu sein, ein R0-Stadium zu erreichen, da nach einer endoskopischen Therapie Rezidive häufiger auftreten ⁴⁹.

Auch in einer Studie von Chadwick et al. hatten 28,6% der Patienten mit v-ÖGD innerhalb der drei Jahre vor der d-ÖGD ein Barrett-Ösophagus, während dieser bei 2,3% der Patienten mit lediglich einer ÖGD auftrat ³⁶. Dies bestärkt die Beobachtung dieser Studie, dass Karzinome in einem vorbestehenden Barrett-Ösophagus anscheinend häufiger übersehen werden.

Enestvedt et al. zeigte, dass ein Tumor innerhalb des Barrett-Ösophagus vor allem in der rechten Quadranten (zwischen 12 und sechs Uhr) entsteht. Besonders häufig treten die Tumore dort an Stellen zwischen 12 und drei Uhr auf ⁵⁰.

Abschließend besteht nach Auswertung der Ergebnisse dieser und weiterer Studien für Patienten mit Barrett-Ösophagus ein erhöhtes Risiko, dass ein Karzinom während einer ÖGD übersehen wird ³⁶. Dieses erhöhte Risiko lässt sich am ehesten durch die hohe makroskopische Ähnlichkeit von Barrett-Karzinomen zur Barrett-Schleimhaut erklären, die z.B. die Probeentnahme erschweren kann. Trotz der erhöhten Gefahr, Karzinome innerhalb eines Barrett-Ösophagus zu übersehen, scheinen diese Tumore eher in frühen Stadien diagnostiziert zu werden. Dies geht jedoch nicht mit einer höheren Rate an R0-Resektionen einher. Um das Risiko, einen Tumor in der Barrett-Metaplasie zu übersehen weiter zu minimieren, könnte es hilfreich sein, in engmaschigeren Abständen als bisher Kontrollendoskopien durchzuführen. Weiter könnte es nötig sein, nicht nur – wie bisher von den Leitlinien empfohlen – jährliche Kontrollendoskopien bei Barrett-Metaplasie mit Neoplasien durchzuführen, sondern auch Patienten mit Barrett-Ösophagus ohne Neoplasien regelmäßiger zu überwachen ^{20,21}. Die bisherige einmalige Kontrollendoskopie bei Barrett-Ösophagus ohne Neoplasie nach einem Jahr und nachfolgend erst wieder alle drei bis vier Jahre, könnte dazu führen, dass der Zeitpunkt verpasst wird, in dem aus einer Dysplasie ein frühes Karzinom entsteht ^{20,21}. Anhand der Ergebnisse dieser Studie wäre eine Verkürzung des Kontrollintervalls auf z.B. jährlich auch bei einer Barrett-Metaplasie ohne

intraepitheliale Neoplasien zu empfehlen, um Karzinome oder hochgradige Dysplasien noch früher zu diagnostizieren. Neben einer Verkürzung des Vorsorgeintervalls könnten bei Patienten mit Barrett-Ösophagus während einer Kontrolluntersuchung eine festgelegte Mindestanzahl an standardisierten großzügigen Biopsien vor allem aus dem Bereich der rechten Quadranten entnommen werden, um das Risiko von negativen Biopsiebefunden zu minimieren ^{19,50}.

6.2.2 Indikationen der ÖGDs

6.2.2.1 Das Symptom „Übelkeit“ als Indikation für die Durchführung einer ÖGD

In den Erhebungsbögen dieser Studie wurden die Symptome „unspezifische Dyspepsie“ und „Erbrechen“ mit dem Überbegriff „Übelkeit“ zusammengefasst. Es zeigte sich, dass Patienten der Gruppe 2 (5; 38,4%) häufiger an Übelkeit litten als Patienten der Gruppe 1 (10; 9,4%). Gab bei der v-ÖGD nur einer (7,7%) der Patienten Übelkeit an, taten dies zum Zeitpunkt der d-ÖGD fünf (38,5%) Patienten.

Nach den deutschen Leitlinien zu Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus zählt rezidivierendes Erbrechen zu den sogenannten „Warn-“ oder „Alarmsymptomen“ ⁸. In dieser Studie wurden jedoch das Symptom Dyspepsie und das Warnsymptom Erbrechen unter einen Überbegriff „Übelkeit“ zusammengefasst, dies erschwert die Auswertung der Ergebnisse, da so nicht mehr eindeutig zwischen eher unspezifischen Symptomen und Warnsymptomen unterschieden werden kann. Dennoch konnten wir in dieser Studie zeigen, dass der Symptomkomplex Übelkeit mit dem Übersehen eines Karzinoms zu korrelieren scheint.

Eine ÖGD wird leitliniengerecht unter anderen beim Auftreten von Alarmsymptomen durchgeführt, dies ist jedoch kein Garant dafür, dass der Tumor so im frühestmöglichen Stadium diagnostiziert werden kann. Dass viele Patienten diese Warnsymptome wohl zum Anfang ihrer Erkrankung noch nicht aufweisen, zeigen neben dieser auch einige weitere Studien. Bei Yalamathi et al. präsentierten sich zum Zeitpunkt der v-ÖGD 30% der Patienten ohne diese Warnsymptome ³⁹. Die Zahl der Patienten, die unter rezidivierenden Erbrechen litten, stieg dann jedoch noch bis zum Zeitpunkt der späteren Erstdiagnose auf bis zu 93% an ³⁹. Auch eine andere Studie zeigte, dass viele Patienten sich nicht zu Beginn mit Alarmsymptomen präsentieren, sondern diese erst im Laufe ihrer Erkrankung hinzutraten ⁵¹. Nach Ergebnissen einer australischen Studie von Raftopoulos et al. korreliert das Auftreten von Alarmsymptomen mit dem Übersehen eines Karzinoms ⁴⁰. 65,5% der Patienten, bei denen ein Karzinom in einer v-ÖGD eventuell übersehen wurde, präsentierten sich mit Alarmsymptomen, während lediglich 43,6%

der Patienten mit einer einzelnen ÖGD über diese Symptome klagten ⁴⁰. Gleichzeitig zeigte eine englische Studie, dass die Prognose von Patienten mit Alarmsymptomen schlechter ist als die von Patienten mit unspezifischer Dyspepsie ohne Alarmsymptome ⁵². Patienten mit Alarmsymptomen hatten häufiger Metastasen und die Resektabilität war geringer ⁵². Es scheint, als ob bei Patienten mit Alarmsymptomen meist ein fortgeschrittener Tumor vorliegt. In der Zusammenschau bisheriger und dieser Studie zeigt sich, dass auch wenn Symptome wie Erbrechen als Warnsymptome für ein Karzinom gelten, dies nicht gleichzeitig dafürspricht, dass sich die Tumore in einem frühen Stadium befinden. Demnach könnte es für die Prognose des Ösophaguskarzinoms entscheidend sein, Symptome zu finden, die schon in der Frühphase der Karzinomentwicklung auftreten. Abschließend lässt sich festhalten, dass auch wenn leitliniengerecht eine ÖGD vor allem bei Alarmsymptomen durchgeführt werden sollte, die Studienergebnisse darauf hindeuten, dass das Karzinomrisiko auch bei Patienten ohne Warnsymptomatik nicht unterschätzt werden sollte. Folglich sollte auch bei diesen Patienten frühzeitig eine ÖGD durchgeführt werden. Vor allem Patienten ohne Alarmsymptome können von einer schnellen Tumordiagnose profitieren, da die Tumore meist noch in frühen, lokal begrenzten, gut resezierbaren Stadien vorliegen. Ferner könnte für den Patienten aus einer frühzeitigen ÖGD, bei der kein Tumor diagnostiziert wird, ein Nutzen entstehen, indem sie durch die Diagnose möglicher Vorstufen wie z.B. dem Barrett-Ösophagus in Vorsorgeprogramme aufgenommen werden und so die Chance, spätere Karzinome frühzeitig zu erkennen deutlich ansteigen würde ⁵².

Weitere Untersuchungen zur Symptomatik bei Ösophaguskarzinomen sind nötig, um nicht nur Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren anhand ihrer Warnsymptome zu erkennen, sondern auch Indikatoren für Karzinome in frühen Stadien zu erforschen.

6.2.2.2 „Kontrolluntersuchung“ als Indikation für die Durchführung einer ÖGD

Es ist beachtlich, dass fünf (62,5%) der insgesamt acht d-ÖGDs mit der Indikation „Kontrolluntersuchung“ bei Patienten der Gruppe 2 durchgeführt worden sind.

Eine mögliche Erklärung für diese Häufung ist, dass in der v-ÖGD ein Befund erhoben wurde, der als kontrollbedürftig angesehen wurde. Karzinome können nicht als übersehen angesehen werden, wenn die d-ÖGD durchgeführt wurde, um einen möglichen Tumorverdacht aus einer v-ÖGD zu erhärten. Im Gegensatz dazu ist es aber auch möglich, dass der Arzt bei der v-ÖGD keinen Tumorverdacht schöpfte, sondern einen benignen Befund, z.B. eine entzündliche Veränderung, erneut kontrollieren wollte. War das Karzinom jedoch bereits bei der ersten Unter-

suchung vorhanden, wurde es somit in der ersten ÖGD übersehen und in der zweiten Kontrolluntersuchung nur „zufällig“ diagnostiziert. So kam es z.B. bei einem Patienten dazu, dass mehrere Kontroll-ÖGDs durchgeführt wurden, obwohl in einer initialen ÖGD bereits eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie festgestellt wurde (siehe 6.3.1.1.4). In dieser Studie wurde kein Kontakt zu den untersuchenden Ärzten aufgenommen, so konnten nur die schriftlichen Befunde ausgewertet werden. Einige Ärzte könnten jedoch dazu neigen, ihre Patienten vermeintlich dadurch schonen zu wollen, einen möglichen Tumorverdacht nicht auszusprechen und erwähnen diesen somit auch häufig nicht in ihren Befunden. Retrospektiv ist es demnach schwer nachzuvollziehen, ob ein benigner oder maligner kontrollbedürftiger Befund vorlag.

Bei vier Patienten der Gruppe 2 wurde schon bei der ersten dokumentierten v-ÖGD „Kontrolluntersuchung“ als Indikation angegeben. Hieraus lässt sich jedoch nicht schließen, ob bei diesen, der v-ÖGD vorausgehenden, Kontrollen nicht doch ein Tumor übersehen wurde. Dies zeigt lediglich, dass bestimmte Befunde bei diesen Patienten schon seit Längerem regelmäßig mittels ÖGD überwacht wurden.

Als mögliche Beweggründe für die „Kontrolluntersuchung“ können Operationen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes und die Einnahme von PPIs – und eine vermutlich damit verbundene Refluxsymptomatik – gesehen werden, da diese bei Patienten mit der Indikation „Kontrolluntersuchung“ häufiger auftraten als bei Patienten ohne diese Indikation. Des Weiteren wurden bei dieser Patientengruppe häufiger Fernmetastasen festgestellt. Ob es sich hierbei um ein Artefakt im Rahmen der insgesamt geringen Anzahl an Fernmetastasen handelt, oder ob die Tumore von Patienten mit Kontrolluntersuchung tatsächlich bei Erstdiagnose in höheren Stadien vorliegen, ist nicht eruierbar. Bei 3 der 8 (37,5%) Patienten, bei denen die Indikation der d-ÖGD eine Kontrolle war, wurden weitere Untersuchungen wie z.B. eine Röntgenuntersuchung durchgeführt. Dies zeigt, dass vermutlich noch weitere Untersuchungen als Kontrolle einer bestimmten Symptomatik oder Vorerkrankung indiziert waren. Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich hierzu keine sichere Aussage treffen.

6.2.2.3 „Sonstige“ Indikationen für die Durchführung einer ÖGD

Wie vielfältig die Symptome eines Ösophaguskarzinoms sein können, sieht man daran, dass 19,3% (23) aller Patienten „sonstige“ Symptome wie Appetitverlust, Müdigkeit oder Schwindel bei der Erstdiagnose als Untersuchungsgrund angegeben haben. Noch eindrücklicher wird dies wenn man die unterschiedlichen Patientengruppen betrachtet. Hier gaben 53,9% (7) der Patienten der Gruppe 2 und nur 15,1% (16) der Patienten der Gruppe 1 „sonstige“ Beschwerden

oder Untersuchungsgründe an. In Gruppe 2 litten zum Zeitpunkt der v-ÖGD 38,5% der Patienten unter „sonstigen“ Symptomen. Dass sich Patienten mit der Angabe „sonstiger“ Beschwerden bzw. Gründen für eine ÖGD auch in anderen Symptomen verhältnismäßig untypisch präsentierten, zeigte sich unter anderem daran, dass nur 26,1% das sonst eher häufige Alarmsymptom Dysphagie angaben. Im Gegensatz litten unter den Patienten ohne sonstige Symptome und Indikationen für die d-ÖGD bis zu 74,0% unter Dysphagie.

Insgesamt litten nur 23 der 119 Patienten unter unspezifischen, nicht näher benannten Symptomen. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich nur bedingt sichere Erkenntnisse aus diesen Ergebnissen ableiten. Da Patienten innerhalb der Gruppe 2 häufiger unspezifische Symptome angaben, kann dies als Anzeichen für ein erhöhtes Risiko, dass ein Karzinom während einer ÖGD übersehen wird, gewertet werden. Auch in den v-ÖGDs klagten die Patienten der Gruppe 2 vermehrt über unspezifische Symptome. Bei Patienten mit untypischen Symptomen scheinen auch häufig typische Alarmsymptome zu fehlen. So kann es sein, dass der Untersucher aufgrund der unspezifischen sonstigen Symptomatik ohne Warnsymptome kein Karzinom vermutete und eventuell auf eine Probenentnahme verzichtete. Diese Studie liefert demnach Hinweise insoweit, dass neben den typischen bekannten Alarmsymptomen, noch unbekannte, eventuell aber dennoch typische Symptome eines Ösophaguskarzinoms existieren könnten. Eine Studie zur Erforschung dieser hier als „Sonstige“ zusammengefasste Untersuchungsgründe wie Appetitverlust, Schwindel und Müdigkeit könnte aufzeigen, welche dieser Symptome besonders häufig mit Ösophagustumoren assoziiert sind. Diese Symptome sollten dann in die Liste der Warnsymptome aufgenommen werden. Bis dahin sollte das Risiko, ein Karzinom bei Patienten mit untypischen Symptomen zu übersehen, so weit wie möglich reduziert werden. Dies beinhaltet bei jeder ÖGD einen möglichen Tumor durch Biopsien an verdächtigen Arealen auszuschließen, wie es derzeit auch in den aktuellen Leitlinien des Ösophaguskarzinoms empfohlen wird⁸. Nach Ergebnissen dieser Studie zufolge wird dies allerdings noch nicht konsequent genug durchgeführt (siehe 6.3.1.1.2). Eventuell sollten zusätzlich auch standardisierte feste Probenentnahmestellen und -mengen diskutiert werden. Wie auch Bowrey et al. empfehlen wir anhand der Studienergebnisse Patienten mit bleibenden, unspezifischen Symptomen frühzeitig zu kontrollieren, anstatt auf Warnsymptome zu warten, da sonst der Tumor schon weit fortgeschritten sein könnte⁵².

6.2.3 PPI-Einnahme

76,9% (10) der Patienten aus Gruppe 2 nahmen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder zuvor regelmäßig PPIs ein. Gleichzeitig nahmen aus Gruppe 1 lediglich 11,3% (12) der Patienten diese Art von Medikamenten ein. Entscheidend für die Relevanz dieser Studienergebnisse ist hierbei der genaue Einnahmezeitpunkt der Medikamente. Nur wenn die PPIs bereits zum Zeitpunkt der v-ÖGD regelmäßig eingenommen wurden, können diese einen Einfluss auf das Ergebnis der v-ÖGD und das Übersehen des Tumors gehabt haben. Der genaue Zeitpunkt der PPI-Verschreibung ist durch die retrospektive Auswertung der Daten in dieser Studie jedoch nicht mehr rekonstruierbar.

Ähnliche Studien konnten bisher nachweisen, dass die Einnahme von PPIs die Diagnostik eines Karzinoms des oberen Gastrointestinaltraktes beeinflussen oder sogar verzögern kann. Man vermutet, dass diese Medikamente die Heilung der Mukosa des Ösophagus und Magens unterstützen und so maligne Ulzera oberflächlich abheilen, indem die intakte Mukosa die veränderte Mukosa überwächst⁵³. Der Tumor verbleibt jedoch³⁶. Die restlichen Anteile der malignen Läsionen erscheinen dann endoskopisch eher benigne⁵³. Auch wenn diese Läsionen anschließend biopsiert werden, ist es möglich, dass die Probe keine malignen Zellen enthält. Bramble et al. und Panter et al. konnten zeigen, dass vor allem Patienten mit Dyspepsie – aber ohne Alarmsymptome – säurehemmende Medikamente verschrieben wurden^{53,54}. Patienten mit Warnsymptomen wurden im Gegensatz dazu häufiger sofort endoskopiert⁵³. Patienten ohne Alarmsymptome könnten eventuell jedoch am meisten von einer ÖGD profitieren, da sich bei ihnen der Tumor noch in einem Vorstadium oder in einem sehr frühen Stadium befinden könnte^{52,53}. Wurden Patienten mit Alarmsymptomen PPIs verordnet, verschwanden diese Symptome durch die medikamentöse Therapie oft nicht⁵⁴. Zusätzlich zeigte sich laut Panter et al., dass die Verordnung von PPIs zu einer Verzögerung der Diagnose um möglicherweise mehrere Wochen führen kann, unabhängig davon, ob Alarmsymptome vorlagen oder nicht⁵⁴. Der Einsatz von PPIs hatte hierbei jedoch keinen Einfluss auf das Tumorstadium bei Diagnose oder die Überlebensrate⁵⁴. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Gabe von Säureblockern die Symptome des Tumors so lange überdecken, bis das Karzinom ein hohes Stadium erreicht hat und dann die Chance auf eine kurative Therapie geringer ist⁵⁵.

Eine Studie von Lassen et al. in Dänemark zeigte im Gegensatz zu den bisher genannten Studien, dass die Einnahme von PPIs keinen Einfluss auf den ÖGD-Befund hatte⁵⁶. Das Risiko, einen Tumor in einer ÖGD zu übersehen, war bei Patienten mit und ohne antisekretorischer Therapie gleich. Im Gegensatz zu den Studien von Bramble oder Panter et al. vermutet man,

dass deren Ergebnisse durch einen Selektionsfehler bedingt sind^{53,54}. Da Patienten mit langjähriger antisekretorischer Therapie häufiger endoskopiert werden, finden sich unter den Patienten mit potentiell übersehenen Tumoren mehr Patienten mit PPI-Einnahme⁵⁶. Jedoch lässt sich durch den Aufbau von Lassen et al.'s Studie nicht ausschließen, ob in einer vorangegangenen ÖGD der spätere Tumor nicht schon nachweisbar gewesen wäre⁵⁶. Ein Selektionsfehler kann auch in dieser Studie über die Treffsicherheit der ÖGD bei Patienten der UMM nicht vollständig ausgeschlossen werden. So wurden Patienten mit der Indikation „Kontrolluntersuchung“ häufiger mit PPIs therapiert als Patienten ohne diesen Untersuchungsgrund.

Auch ohne die möglicherweise verschleiernenden Effekte von PPIs sollten diese nicht bedenkenlos bei allen Patienten eingesetzt werden. So wies eine Arbeit von Hvid-Jensen et al. keinen präventiven Effekt der medikamentösen PPI-Therapie bei Barrett-Ösophagus nach, sondern zeigte, dass Patienten mit langjähriger PPI-Einnahme sogar ein erhöhtes Risiko für ein Ösophaguskarzinom oder hochgradige Dysplasien aufwiesen. Es wurde vermutet, dass der Einfluss der Gallensäure auf den Entzündungsprozess bisher unterschätzt wird. Zusätzlich wird durch die Einnahme von Säureblockern die Gastrinproduktion erhöht. Gastrin wiederum kann einen anti-apoptotischen und proliferativen Effekt auf die Neoplasien des Ösophagus haben.⁵⁷

Zusätzlich zu den Ergebnissen dieser Studie gibt es einige Hinweise dafür, dass der Einsatz von PPIs die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms verzögern könnte, indem sie zu einer oberflächlichen Heilung der Mukosa führen, unter der das Karzinom oder seine Vorstufen unentdeckt weiterwachsen können. In dieser Studie wurde jedoch nicht erfasst, ob die Patienten vor ihrer ersten ÖGD bereits PPIs eingenommen hatten, oder ob diese erst vor der d-ÖGD verordnet wurden; so kann die Relevanz der Medikamente beim Übersehen der jeweiligen Tumore nicht vollends geklärt werden. Die Studienlage zur Einflussnahme von PPIs auf die Entstehung von Ösophaguskarzinomen ist jedoch nicht einheitlich. Ein Selektionsbias kann auch in dieser Studie unter anderem durch die geringe Fallzahl nicht ausgeschlossen werden. Weitere Untersuchungen, die sich sowohl mit dem Einfluss von PPIs auf die gesunde als auch auf die Barrett-Ösophagusschleimhaut befassen, sind notwendig. Wichtig ist hierbei die genaue Erfassung der Einnahmedauer und der Beginn der PPI-Therapie. Nur so kann ein negativer Effekt einer PPI-Therapie auf die Diagnostik eines Ösophaguskarzinoms sicher ausgeschlossen oder bestätigt werden. Entgegen der bisherigen Empfehlung der Leitlinien fordern verschiedene Studien zu einem restriktiveren Einsatz von Säureblockern auf. Während laut Leitlinien alle Patienten ohne Alarmsymptome probatorisch mit PPIs behandelt werden dürfen und eine ÖGD häufig erst nach teils mehrjährigen Refluxleiden erfolgt, sprechen sich Studien dafür aus, dass

im Rahmen einer Refluxsymptomatik entweder zuerst eine ÖGD durchgeführt werden sollte, bevor Säureblocker verschrieben werden, oder diese lediglich für wenige Wochen zur Symptomkontrolle eingesetzt werden sollten^{20,53,57,58}. Durch den möglichen negativen Einfluss von antisekretorischer Therapie auf die Ösophaguskarzinomdiagnostik, empfehlen Studien wie Bramble et al. auch das Absetzen von PPIs zwei bis vier Wochen vor einer ÖGD, die exakte Dauer der PPI-Pause ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht⁵³. Eine diesbezügliche Konsensfindung bezüglich des allgemeinen Vorgehens bei der Verordnung von PPIs, auch im Hinblick auf weitere Diagnostik mittels ÖGD, könnte zur Früherkennung von Ösophaguskarzinomen beitragen.

6.3 Mögliche Einflussfaktoren auf das Übersehen eines Tumors in einer ÖGD anhand des zweiten Erhebungsbogens

6.3.1 Detaillierte Beschreibung der 13 Fälle mit v-ÖGDs

Bei 13 Patienten (Gruppe 2) wurde innerhalb von drei Jahren vor der d-ÖGD eine weitere v-ÖGD durchgeführt, bei der kein Karzinom nachgewiesen werden konnte. Wie in ähnlichen Studien wurden diese Fälle in „**vermutlich übersehen**“ – bei einem Ein- bis Drei-Jahres-Intervall zwischen v-ÖGD und d-ÖGD – und „**übersehen**“ – bei einem Intervall von weniger als einem Jahr zwischen den Untersuchungen – eingeteilt³⁹. Sechs (5,0%) Karzinome wurden **vermutlich übersehen**, bei sieben (5,9%) Karzinomen betrug das Intervall zwischen den Untersuchungen weniger als ein Jahr, so dass davon ausgegangen werden kann, dass der Tumor in der v-ÖGD **übersehen** wurde (Abb. 25). Diese Verteilung ist ausgeglichener als in vergleichbaren Studien. Bei Yalamarathi et al. wurden 7,2% als „definitely missed“ und 2,7% als „possibly missed“ gewertet³⁹. Chadwick et al. verwendete zwar nicht die Formulierungen „possibly missed“ bzw. „definitely missed“, aber auch dort wurden die Fälle anhand einer ähnlichen Systematik eingeteilt. Hierbei wurden Patienten unterschieden, bei denen drei bis zwölf Monate vor der Tumordiagnose eine weitere ÖGD stattgefunden hatte (3,1%), und Patienten, bei denen ein bis drei Jahre vor der Erstdiagnose eine ÖGD durchgeführt wurde (4,7%)³⁶. Nur in der Studie von Yalamarathi et al. wurden mögliche Ursachen für das Übersehen eines Tumors in der v-ÖGD erforscht.

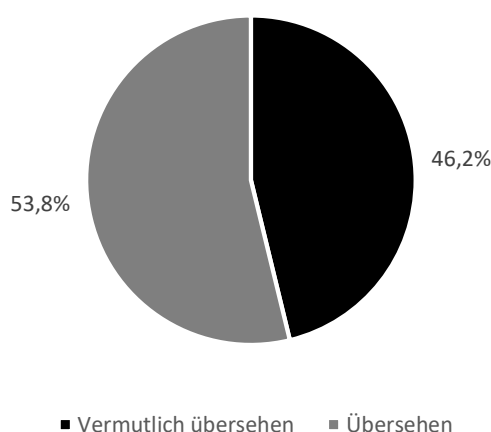


Abbildung 25: Übersehene und vermutlich übersehene Karzinome.

übersehen = Intervall zwischen vorangegangener und erstdiagnostizierender Ösophagogastroduodenoskopie beträgt weniger als ein Jahr; vermutlich übersehen = Intervall zwischen vorangegangener und erstdiagnostizierender Ösophagogastroduodenoskopie beträgt ein bis drei Jahre

6.3.1.1 Mögliche Ursachen für das Übersehen der Tumore

Zu den möglichen Ursachen für das Übersehen eines Karzinoms gehören: fehlende Biopsien während der v-ÖGD, benigne Befunde in den Biopsien, keine tumorbezogenen Maßnahmen wurden durchgeführt oder die Läsion wurde nicht gesehen. Bei vier (30,8%) der v-ÖGDs wurden keine Biopsien aus einer im ÖGD-Bericht erwähnten fraglich suspekten Läsion entnommen, bei fünf (38,5%) der späteren Tumoren war die zuerst aus diesem Gebiet entnommene Biopsie benigne. Bei drei (23,1%) Fällen wurde im Befund keine Läsion am Ort des späteren Karzinoms beschrieben (Abb. 26 und 27). In einem (7,7%) Fall wurde in der v-ÖGD eine hochgradige maligne Neoplasie diagnostiziert, diese wurde anschließend aber nicht entfernt, sondern über ein Jahr unter PPI-Therapie kontrolliert.

In den folgenden Abschnitten werden Ursachen betrachtet, die dazu führten, dass die später diagnostizierten Karzinome in der v-ÖGD noch nicht festgestellt wurden.

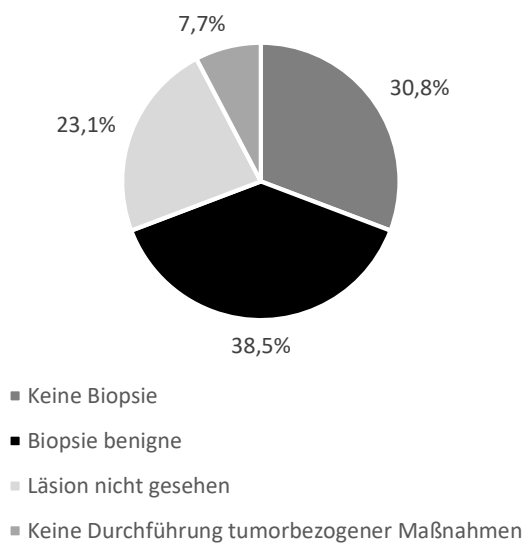


Abbildung 26: Mögliche Ursachen für das Übersehen der Karzinome.

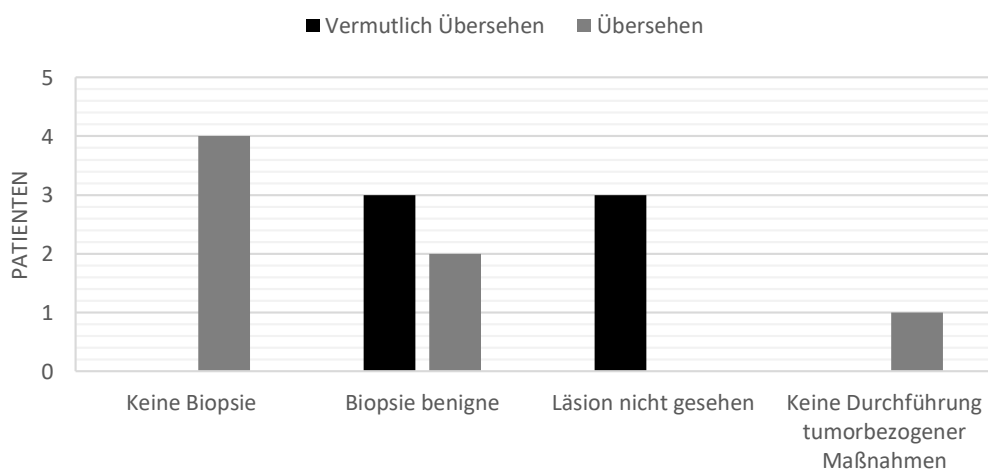


Abbildung 27: Mögliche Ursachen für das Übersehen von Karzinomen nach den Gruppen „übersehen“ und „vermutlich übersehen“.

übersehen = Intervall zwischen vorangegangener und erstdiagnostizierender Ösophagogastroduodenoskopie beträgt weniger als ein Jahr; vermutlich übersehen = Intervall zwischen vorangegangener und erstdiagnostizierender Ösophagogastroduodenoskopie beträgt ein bis drei Jahre

6.3.1.1.1 Fälle bei denen in der v-ÖGD keine Läsionen beschrieben wurden

Betrachtet man die möglichen Fehlerquellen getrennt nach den Gruppen der **vermutlich übersehenen** und **übersehenen** Tumore, so fällt auf, dass nur bei Untersuchungen, bei denen der Tumor **vermutlich übersehen** wurde, die späteren Läsionen nicht in der ÖGD beschrieben wurden. Bei Tumoren, die in dieser Studie als **übersehen** gelten, wurde in der v-ÖGD im späteren Tumorgebiet stets eine Läsion im Bericht beschrieben.

Einer dieser drei Patienten stellte sich mit Atemnot und Schluckbeschwerden vor. Während der v-ÖGD wurden neben einer Antrumgastritis keine weiteren Auffälligkeiten im Ösophagus beschrieben. Das spätere Adenokarzinom befand sich im Bereich der Kardia und wurde 34 Monate nach der v-ÖGD diagnostiziert.

Ein weiterer dieser Patienten stellte sich mit Sodbrennen vor. Während einer v-ÖGD wurde ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert. Die Biopsien wurden nur im Bereich des ösophagogastralen Übergangs entnommen. Das knapp zwei Jahre später diagnostizierte Plattenepithelkarzinom im mittleren Drittel des Ösophagus steht mit der vorbeschriebenen Schleimhautveränderung wahrscheinlich nicht im Zusammenhang. Es wäre jedoch theoretisch möglich, dass der Tumor zum Zeitpunkt der v-ÖGD bereits nachweisbar gewesen wäre, hätte man aus diesem Bereich Biopsien entnommen.

Ein dritter Patient erhielt bei der v-ÖGD drei Jahre vor Tumordiagnose eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG). Hierbei wurden keine verdächtigen Läsionen im Ösophagus beschrieben und zudem keine Gewebeproben entnommen. Bis zur späteren d-ÖGD fanden im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung eines supraglottischen Larynxkarzinoms zwei weitere Untersuchungen – die letzte zwei Jahre vor Tumordiagnose – statt. In diesen ÖGDs wurden ebenfalls keine Auffälligkeiten im Bereich des Ösophagus beschrieben. Das Plattenepithelkarzinom befand sich anschließend im mittleren Drittel des Ösophagus.

Insgesamt wurde bei 23,1% (3) der Patienten keine verdächtige Läsion im Bereich des späteren Tumorgebietes der v-ÖGD beschrieben. Dies waren Fälle, in denen das Intervall mehr als ein Jahr betrug (Kategorie „**vermutlich übersehen**“). Aufgrund des langen, vermutlich symptomfreien Zeitraumes zwischen den Untersuchungen – bei zwei Patienten 34 bis 35 Monate, bei einem anderen Patienten 20 Monate – ist es denkbar, dass das Karzinom zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung noch nicht sichtbar bzw. vorhanden war, sondern sich im beobachtungsfreien Intervall entwickelte. In der Studie von Yalamarhi et al. wurde bei deutlich mehr Patienten (50%) keine verdächtige Stelle in einer v-ÖGD beschrieben³⁹. Retrospektiv lässt sich in

allen drei Fällen aufgrund der ÖGD-Befunde nur schwer nachvollziehen, ob die späteren Tumore in der ersten Untersuchung schon zu sehen gewesen sein könnten. Diese Unterscheidung ist vor allem nachträglich nicht möglich, da aufgrund des fehlenden verdächtigen Areals keine Biopsien aus dem späteren Karzinomgebiet genommen wurden. Vieles – z.B. das lange Zeitintervall zwischen den ÖGDs oder die Umstände – spricht jedoch dafür, dass die Tumore nicht übersehen wurden und sollten nach näherer Analyse vermutlich nicht als solche betrachtet werden.

6.3.1.1.2 Fälle bei denen keine Biopsie aus dem späterem Karzinomgebiet entnommen wurden

Nur bei vier Karzinomen wurde eine auffällige Läsion gesehen, aber aus diesem Bereich wurden dennoch keine Gewebeproben entnommen. Alle Fälle zählen zur Gruppe der Patienten, bei denen zwischen den ÖGDs nur weniger als ein Jahr lag (Gruppe „übersehen“). Bei dem Ersten dieser Patienten wurde innerhalb der v-ÖGD eine Refluxösophagitis ohne Erosionen beschrieben, die Biopsien wurden jedoch nur aus dem Bereich des Magens entnommen. Acht Monate später präsentierte sich der Patient mit seit der ersten Untersuchung progredienten Schluckbeschwerden und weiterer Gewichtsabnahme. Daraufhin wurde ein ulzerierendes, zirkulär wachsendes Plattenepithelkarzinom von zehn Zentimetern im distalen Ösophagus diagnostiziert. Aufgrund der Tumorgroße ist stark anzuzweifeln, dass der Tumor acht Monate zuvor noch nicht vorhanden gewesen ist.

Bei einem weiteren dieser Patienten wurde trotz axialer Hiatushernie mit Refluxösophagitis und verdickter Schleimhautfalte nur Biopsien im Bereich des Magenansatzes entnommen. Die Biopsien aus der Z-Linie und der Hernie, die bei einer Kontrolluntersuchung der Antrumgastritis bei Ulcus ventriculi etwas über einen Monat später entnommen wurden, ergaben ein Adenokarzinom auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einer Probeentnahme während der vorangegangenen Untersuchung schon eine maligne Veränderung in der Schleimhaut feststellbar gewesen wäre.

Bei einem anderen Patienten wurden Proben aus dem Bereich des mittleren Ösophagus entnommen, da die Schleimhaut dort geschwollen war. Zusätzlich wurde eine streifige Rötung im distalen Ösophagus beschrieben, diese wurde jedoch nicht biopsiert. Nachdem der Patient einen Monat später über Gewichtsabnahme, Sodbrennen, Speiseröhrenkrämpfe und Erbrechen nach dem Essen klagte, wurde im Bereich des distalen Ösophagus ein stenosierendes Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Ferner wäre hier eine Biopsie aus dem geröteten Areal

unverzichtbar gewesen. Da der Tumor bereits einen Monat später so weit gewachsen war, dass er einen großen Anteil des Ösophaguslumens einnahm, hätte der Tumor vermutlich bereits schon in der v-ÖGD mittels korrekten und ausreichenden Biopsien nachweisbar sein müssen. Bei einem weiteren Patienten mit Oberbauchschmerzen wurden in der v-ÖGD drei Monate vor der Tumordiagnose lachsfarbene Schleimhautausläufer im distalen Ösophagus beschrieben, es wurden dennoch keine Biopsien entnommen, sondern lediglich eine Kontrolle in einem Jahr empfohlen. Nach Eintreten einer Verschlechterung der Symptomatik durch Dysphagie, retrosternalen Schmerzen und Erbrechen wurde drei Monate später eine weitere ÖGD durchgeführt. Bei dieser wurde im distalen Ösophagus ein stenosierendes, exophytisches Adenokarzinom diagnostiziert. Auch wenn der Tumor sich in der späteren d-ÖGD anders präsentierte als zuvor, ist – vor allem, da keine Biopsien entnommen wurden – nicht auszuschließen, dass der Tumor bereits drei Monate zuvor vorhanden war. Eine zweckmäßige Probeentnahme aus dem Bereich der beschriebenen Schleimhautveränderungen hätte den nötigen Hinweis auf ein Karzinom erbringen können.

Zusammenfassend war eine fehlende Probeentnahme aus dem späteren Karzinomgebiet in dieser Studie bei 30,8% (4) die mögliche Ursache für das Übersehen des Tumors in der ersten Untersuchung. Bei Yalamarhi et al. wurde bei 12,5% der übersehenen Fälle keine Biopsie entnommen³⁹. Im Gegensatz zu den Studienergebnissen von Yalamarhi et al. wurde in dieser Studie somit bei deutlich mehr ÖGDs keine Biopsien entnommen, obwohl eine potenziell tumorverdächtige Schleimhautveränderung beschrieben wurde. Es kann nicht mit abschließender Sicherheit festgestellt werden, ob die Tumore in einer früheren Biopsie nachweisbar gewesen wären. Bedenkt man allerdings die kurze Zeit zwischen den ÖGDs – bei drei dieser Patienten nur wenige Monate – so ist es potenziell denkbar, dass diese Karzinome schon bei der ersten Untersuchung diagnostiziert werden hätten können, hätte man zu diesem früheren Zeitpunkt schon eine Probe aus den verdächtigen Arealen entnommen. Alle vier Fälle zeigen, wie entscheidend die Auswahl der Probeentnahmestellen ist. Auch in Fällen, in denen der Untersucher keinen Tumor vermutet und deshalb auf eine umfassende Biopsieentnahme verzichten möchte, sollten dennoch vor allem aus verdächtigen Bereichen Gewebeproben entnommen werden. Denn auch die Leitlinie zum Thema Refluxkrankheit der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfiehlt die Entnahme von Biopsien aus Neoplasie-suspekten Arealen, die durch polypoide Vorwölbungen, Unterbrechung der villösen Struktur, Rötungen sowie Schleimhauteinkerbungen bis hin zu

Ulzerationen gekennzeichnet sind ²⁰. Um eine möglichst niedrige Falsch-Negativ-Rate der ÖGD zu erreichen, sollten demnach aus suspekten Arealen stets Biopsien entnommen werden.

6.3.1.1.3 Fälle bei denen entnommene Biopsien benigne waren

Auch bei einem benignen Biopsieergebnis aus einem suspekten Areal kann ein Tumor nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Bei drei **vermutlich übersehenen** und zwei **übersehenen** Karzinomen waren die Biopsien aus dem späteren Tumorgebiet bei der ersten Untersuchung benigne.

Einer der drei Patienten mit **vermutlich übersehenem** Tumor wurde drei Jahre vor Tumordiagnose mit starken epigastrischen Schmerzen endoskopiert. Die v-ÖGD ergab eine Refluxösophagitis dritten Grades und die entnommene Probe bot keinen Anhalt für Malignität. Eine weitere ÖGD nach einer Woche zeigte denselben Befund. Erst drei Jahre später wurde im distalen Ösophagus mit Übergang zur Kardia ein Adenokarzinom diagnostiziert. Es ist möglich, dass der Tumor zum Zeitpunkt der ersten Untersuchungen noch nicht existierte und die Biopsie deshalb benigne war. Auch wenn nicht mit hundertprozentiger Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass in der v-ÖGD zu wenig Proben entnommen wurden und man mit mehr Biopsien oder Biopsien an anderen Stellen den Tumor hätte nachweisen können, ist es aufgrund des langen Zeitraums eher unwahrscheinlich, dass das Karzinom damals bereits existierte.

Ein weiterer Patient befand sich in regelmäßiger Nachsorge eines Tonsillenkarcinoms und wurde gleichzeitig wegen eines Adenokarzinoms des Ösophagus therapiert. In einer v-ÖGD 31 Monate vor Tumordiagnose des Plattenepithelkarzinoms stellte sich der Ösophagus bis auf das exophytische Adenokarzinom regelrecht dar. In der Biopsie konnte neben einer Entzündung der Ösophagusschleimhaut keine Aussage über dysplastische Veränderungen neben dem Adenokarzinom getroffen werden. Bis zur Tumordiagnose wurde der Patient vier weitere Male aus diagnostischen und therapeutischen Gründen endoskopiert. Hierbei zeigte sich der Ösophagus bis auf einen Abschnitt mit Barrett-Mukosa reizlos. Erst später wurde im Rahmen der Nachsorge des mittlerweile operativ entfernten Adenokarzinoms des Ösophagus auf Anastomosenhöhe im distalen Ösophagus ein etwa 30mm großer Plattenepitheltumor diagnostiziert. Zwischen der letzten Kontrolluntersuchung und der Tumordiagnose lagen etwa zwei Jahre. Durch die regelmäßige und umfangreiche Probenentnahme in insgesamt fünf endoskopischen Untersuchungen ist es eher unwahrscheinlich, dass der Tumor aufgrund mangelhafter Probeentnahme übersehen wurde. Zudem ist bei einem voroperierten Patienten mit Radiotherapie im Bereich des Kopf-Hals-Gebietes die Diagnostik innerhalb des Ösophagus stark erschwert. Ungeachtet

dessen wäre eine frühere Nachkontrolle, zum Beispiel ein Jahr nach der letzten Kontrolle, in diesem Fall vermutlich sinnvoll gewesen, um z.B. ein Rezidiv früher zu diagnostizieren.

Ein Patient wurde wegen eines bekannten Barrett-Ösophagus regelmäßig endoskopiert. Innerhalb von zwei Jahren unterzog sich der Patient fünf ÖGDs. In allen wurden großzügig Biopsien aus dem distalen Ösophagus mit Übergang zur Kardia – dem späteren Tumorgebiet – entnommen. Hier zeigte sich jedoch nur eine Veränderung der Schleimhaut, die mit einem Barrett-Ösophagus vereinbar war. Es konnten keine malignen Zellen nachgewiesen werden. Bedauerlicherweise kann retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden, an welchen Stellen die Biopsien entnommen wurden. So kann nicht bestimmt werden, ob die Biopsien benigne waren, weil die Probeentnahme an einer falschen Stelle erfolgte, eine ungenügende Anzahl entnommen worden war oder aber, ob sich der Tumor erst zum Zeitpunkt der Tumordiagnose manifestierte. Für letztere Hypothese spricht das frühe Tumorstadium von T1a.

Zusätzlich zu diesen drei **vermutlich übersehenen** Fällen gab es zwei Fälle, bei denen das Intervall zwischen den ÖGDs weniger als ein Jahr betrug und die Biopsie von auffälligen Läsionen dennoch benigne waren. Ein Patient stellte sich mit Dysphagie, Oberbauchschmerzen und gelegentlichem Sodbrennen in einer Praxis vor. Zwischen Kardia und Ösophagus zeigte sich ein zungenförmiges Übergreifen der Magenschleimhaut im Sinne eines Short-Segment-Barrett. Biopsien aus diesem Bereich bestätigten die Diagnose, lieferten jedoch keinen Anhalt für eine maligne Veränderung. Fünf Monate später klagte der Patient über zunehmende Schluckstörung, Regurgitation und Gewichtsverlust. In den anschließend entnommenen Proben aus einer polypösen Schleimhautfalte im gastroösophagealen Übergang konnte histologisch ein Adenokarzinom gesichert werden. Da sich endosonographisch ein fortgeschrittener Tumor im Stadium T4N2 zeigte, kann vermutet werden, dass bei einer gründlicheren Probeentnahme der Tumor vielleicht ein halbes Jahr früher hätte diagnostiziert werden können.

Ein weiterer Patient wurde wegen Dysphagie untersucht. In einer v-ÖGD wurde eine Refluxösophagitis und Pangastritis diagnostiziert. Histologisch konnten keine malignen Zellen nachgewiesen werden. Die genaue Lokalisation der Probenentnahmestelle im Ösophagus ist jedoch durch die uns vorliegende Befunde nicht möglich. Das spätere Adenokarzinom manifestierte sich nur zwei Monate später im distalen Ösophagus als ulzerös-blutige, zirkuläre Stenose. Ohne genaue Kenntnis der Biopsiestellen ist es sowohl möglich, dass die Proben nicht

aus der späteren Tumorstelle entnommen wurden, oder aber, dass zu wenige Biopsien entnommen wurden. Aufgrund des sehr kurzen Abstandes zwischen den ÖGDs lässt sich nur vermuten, dass der Tumor bereits in der ersten Untersuchung vorhanden war.

Bei drei der insgesamt fünf Karzinome, die aufgrund einer benignen Biopsie **vermutlich übersehen** oder **übersehen** wurden, lag gleichzeitig ein Barrett-Ösophagus vor. Der Barrett-Ösophagus könnte in diesen Fällen die Diagnose erschwert haben und eventuell zu benignen Biopsien geführt haben. Dies bestätigt die aus dem ersten Erhebungsbogen entstandene Erkenntnis, dass vor allem Karzinome innerhalb eines Barrett-Ösophagus übersehen werden (siehe 6.2.1).

In dieser Studie führte ein benignes Biopsieergebnis in der v-ÖGD bei 38,5% (5) der Patienten von Gruppe 2 zum „Nicht-Erkennen“ des Karzinoms. Yalamarhi et al. hielt bei 37,5% der betrachteten übersehenen Fälle Probleme in der Biopsieentnahme oder Auswertung für den ausschlaggebenden Fehler³⁹. Bei Raftopoulos wurde in 72,7% der Ösophaguskarzinome während der v-ÖGDs an der späteren Tumorstelle eine Abnormität beschrieben⁴⁰. Betrachtet man alle fünf Fälle, in denen eine benigne Gewebeprobe zu einem Aufschub der Tumordiagnose führte, so erkennt man, wie entscheidend eine adäquate Biopsie in der Tumordiagnostik ist. Nachträglich ist es nicht möglich zu entscheiden, ob eine Biopsie an einer anderen Stelle den Nachweis auf maligne Zellen erbracht hätte. Ebenfalls lässt sich nicht ausschließen, ob maligne Zellen im Präparat vorhanden waren, diese aber vom Pathologen übersehen wurden. Um zu ergründen, ob die Probeentnahme selbst fehlerhaft war oder aber ob der Pathologe die Gewebeprobe fehldeutete, sollten wie bei Yalamarhi et al. die histologischen Schnitte im Rahmen der Studie von einem weiteren Pathologen untersucht werden³⁹. In Falle der drei **vermutlich übersehenen** Karzinome kann aufgrund des langen symptomfreien Zeitraums von zwei bis drei Jahren zwischen den ÖGDs eher ausgeschlossen werden, dass der Tumor in der ersten Untersuchung schon gewachsen war. Im Gegensatz dazu dürfen die als übersehen gewerteten Karzinome auch nach genauerer Betrachtung der Umstände als übersehen gewertet werden. Bei beiden fanden die ÖGDs nur mit wenigen Monaten Abstand statt und in einem Fall wurde das Karzinom auch erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Beide Punkte sprechen dafür, dass eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Tumore schon zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung sichtbar gewesen sind.

Bei neun von 13 Fällen wurde keine Gewebeprobe entnommen (4) oder aber die entnommene Probe war benigne (5). In Hinblick darauf sollte analysiert werden, ob die Einführung eines

festen Biopsieschemas in Verbindung mit zusätzlichen Proben die Falsch-Negativ-Rate bei ÖGDs zu senken vermag.

6.3.1.1.4 Fälle bei denen eine falsche Therapieentscheidung getroffen wurden

Ein Patient litt vor seiner ersten v-ÖGD unter Appetitlosigkeit. In der Untersuchung wurde ein Long-Segment Barrett mit weißen Schleimhautveränderungen beschrieben. Die Histologie der Gewebeprobe wies eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie auf. Entgegen der damals wie heute geltenden klinischen Praxis wurde der Befund erst sechs bis acht Wochen nach Einnahme von PPIs erneut nachkontrolliert. Dies widerspricht auch den heutigen Empfehlungen der Ösophaguskarzinom-Leitlinien, die allerdings erst weit nach diesem Fall veröffentlicht wurden⁸. Hier rät man im Falle einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie im Barrett-Ösophagus zu einer sofortigen endoskopischen Resektion⁸. Planmäßig wurde die ÖGD nach etwa zwei Monaten wiederholt, die hierbei entnommenen Proben zeigten keine Dysplasien mehr. In einer weiteren Kontrolle neun Monaten später zeigte sich ein suspekter weißer Polyp, in dem ein Adenokarzinom nachgewiesen werden konnte. In diesem speziellen Fall war die Ursache der verspäteten Tumordiagnose nicht, dass die Biopsie benigne war, sondern dass nach der Diagnose einer Tumorstufe die falschen Schlüsse gezogen wurden und die Vorstufe nicht in der nächsten ÖGD entfernt wurde. Die PPIs, die nach der ersten v-ÖGD verordnet wurden, haben vermutlich, wie bereits in 6.2.3 beschrieben, zu einer oberflächlichen Abheilung der veränderten Schleimhaut geführt. Dies kann die benigne Biopsie der zweiten Untersuchung nach zwei Monaten erklären. Durch diesen Fall wird die These unterstützt, dass die Einnahme von PPIs einen malignen Prozess verschleiern, diesen jedoch nicht aufhalten kann^{36,54}.

Verglichen mit Yalamarthi et al. war die Verteilung der möglichen Ursachen für das Übersehen der Karzinome teils sehr unterschiedlich. Dies zeigt, dass es bisher keinen bestimmten einzelnen Fehler gibt, der für die im Vergleich zur Koloskopie hohen Falsch-Negativ-Rate führt, sondern dass diese am ehesten durch ein Zusammenspiel aus mehreren Problemen bedingt ist.

6.3.1.1.5 Anpassung der Falsch-Negativ-Rate nach Analyse der einzelnen Fälle

In Zusammenschau und genauer Analyse aller Fälle, bei denen vor der eigentlichen d-ÖGD eine weitere tumornegative v-ÖGD stattgefunden hat, muss die Falsch-Negativ-Rate angepasst werden. Bei drei Patienten mit benignen Biopsien kann am ehesten davon ausgegangen werden, dass diese Karzinome zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung noch nicht existierten und sollten so nicht als übersehen gewertet werden. Sechs Karzinome wurden wiederum nach den hier berücksichtigten Daten übersehen, davon wurden bei vier keine Biopsien entnommen, bei

einem war die Probe benigne und auf eine v-ÖGD erfolgten keine tumorbezogenen Maßnahmen. Bei diesen sechs Patienten gab es in den Befunden mehrere Hinweise darauf, dass die Karzinome vermutlich schon während der v-ÖGD existierten. Auch nach näherer Betrachtung kann innerhalb dieser retrospektiven Studie bei vier weiteren Fällen (drei ohne beschriebene Läsion, eine mit benigner Biopsie bei Voruntersuchung) nicht endgültig festgelegt werden, ob die Tumore nicht in einer früheren Untersuchung schon nachweisbar gewesen wären. Der Zeitraum zwischen der ersten Untersuchung und der späteren Tumordiagnose betrug in diesen Fällen zwar länger als ein Jahr, dies kann aber lediglich als ein möglicher Hinweis gedeutet werden, dass das Karzinom noch nicht vorhanden war. Tendenziell ist es genauso möglich, dass die Tumore doch übersehen wurden. Durch die detaillierte Begutachtung der 13 Fälle, bei denen eine weitere ÖGD vor der Tumordiagnose stattgefunden hat, lässt sich die Falsch-Negativ-Rate der ÖGD somit auf 8,4% (10) reduzieren und liegt damit im Bereich zwischen den Ergebnissen bisheriger Studien von Yalamarhi et al. und Chadwick et al. ^{36,39}.

6.3.2 Unterschiede zwischen v-ÖGDs und d-ÖGDs

6.3.2.1 Indikationen der d-ÖGDs und v-ÖGDs

Bei der Mehrheit der 13 Patienten, bei denen vor der d-ÖGD eine v-ÖGD durchgeführt wurde, änderten sich die Symptome und Indikationen der jeweiligen ÖGDs zwischen den Untersuchungen. Betrachtet man die hier erfragten Alarmsymptome wie Dysphagie und Gewichtsverlust, so lässt sich feststellen, dass diese Symptome signifikant häufiger vor der d-ÖGD als der v-ÖGD aufgeführt wurden. Auch die unspezifische Dyspepsie, die hier als „Übelkeit“ zusammengefasst wurde, nahm bis zur tumordiagnostizierenden Untersuchung zu.

Am meisten stieg die Häufigkeit des Symptoms Gewichtsverlust bis zur Erstdiagnose an. In der v-ÖGD gab keiner der Patienten Gewichtsverlust an, später litten jedoch vier Patienten darunter. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose litten zwei Patienten mehr an Schluckbeschwerden als bei der v-ÖGD. Auch in der Studie von Yalamarhi et al. stieg die Häufigkeit der Warnsymptome von 30% auf 93% bei der Erstdiagnose. Noch ist nicht abschließend geklärt, in welchem Tumorstadium Alarmsymptome auftreten. Bowrey et al. jedoch konnten zeigen, dass ein Tumor bei Patienten mit Warnsymptomen schon weiter fortgeschritten war als bei Patienten ohne Warnsymptome ⁵². Geht man anhand dieser Erkenntnis davon aus, dass Alarmsymptome erst in späteren Tumorstadien auftreten, wenn das Karzinom schon lange gewachsen ist, so könnte der Anstieg der Häufigkeit der Alarmsymptome bis zur Tumordiagnose in dieser und auch in

der Studie von Yamalathi et al. ein Anzeichen dafür sein, dass auch diese Tumore erst spät diagnostiziert wurden und somit vielleicht schon bei der vorherigen v-ÖGD bestanden. Das Fehlen von Alarmsymptomen kann demnach nicht notwendig mit einem Tumorausschluss gleichgesetzt werden.

Wie bereits in 6.2.2.3 diskutiert wurde, scheint nicht nur die Häufigkeit der Warnsymptome zur Erstdiagnose stark anzusteigen, sondern es werden auch häufiger sonstige Untersuchungsgründe und unspezifische Dyspepsie als Indikation für eine ÖGD genannt. Dies zeigt, dass innerhalb des betrachteten Zeitraums die Symptome und Indikationen eines Patienten immer vielfältiger werden. Bereits die Auswertung des ersten Erhebungsbogens zeigte, dass Patienten der Gruppe 2 gehäuft untypischere Symptome oder Indikationen angaben. Bei der d-ÖGD gaben fünf Patienten Übelkeit an, nur ein Patient litt bereits in einer der ersten Untersuchungen darunter. Im Vergleich zur Vordiagnose wurde „Sonstige Untersuchungsgründe“ insgesamt zweimal häufiger als Untersuchungsgrund der d-ÖGD aufgeführt. Patienten, bei denen ein Tumor in einer v-ÖGD eventuell übersehen wurde, leiden auch häufig schon zu Beginn unter untypischen Symptomen, bei denen nicht zwangsläufig an einen Tumor als mögliche Ursache gedacht wird. Auch wenn bei den folgenden Symptomen kleine κ -Koeffizienten berechnet wurden, sind diese bedingt durch das Studiendesign nicht zuverlässig genug, um sichere Aussagen zu treffen. Dies betraf Symptome wie retrosternale Schmerzen und Anämie. Hier belief sich der Unterschied zwischen den Untersuchungen jeweils auf nur einen Patienten. Dies kann bei der Bestimmung des κ -Koeffizienten zwar zu niedrigen Werten führen, aufgrund der geringen Fallzahl der Studie aber zufällig entstanden sein. Während die meisten Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose häufiger genannt wurden, klagten bei der ersten Untersuchung mehr Patienten über Oberbauchschmerzen als in der d-ÖGD. Der kleine κ -Koeffizient kann aufgrund unvollständiger Dokumentation entstanden sein, da die Patienten nicht direkt befragt, sondern die Symptome aus Arztbriefen erfasst wurden. Länger bestehende Symptome wurden eventuell nicht konstant im Befund festgehalten. Infolgedessen messen wir diesen κ -Koeffizienten keine Bedeutung bei.

In dieser und vergleichbaren Studien stieg die Anzahl der Patienten mit Warnsymptomen wie Dysphagie und Gewichtsverlust, aber auch mit unspezifischer Dyspepsie und unspezifischen sonstigen Indikationen bis zur erstdiagnostizierenden Untersuchung an. Warnsymptome scheinen der Studie von Bowrey et al. zufolge jedoch vermehrt in späteren Tumorstadien auftreten⁵². Dies verleitet zu der Annahme, dass nicht nur Alarmsymptome wie Dysphagie als Indikation einer Ösophagustumorsuche gelten sollten, sondern auch Symptome wie Schwäche

und Appetitlosigkeit durch ein Karzinom ausgelöst werden und eine ÖGD mit eingehender Probeentnahme zum Tumorausschluss nach sich ziehen sollten. Um mögliche bisher untypische Symptome in die Liste der Alarmsymptome aufzunehmen, und aber auch Frühsymptome eines Ösophaguskarzinoms zu definieren, werden weitere Studien nötig sein. Diese Studie liefert jedoch deutliche Hinweise darauf, dass die Ernsthaftigkeit bestimmter Symptome bisher unterschätzt wurde. Durch den Anstieg der unspezifischen Symptome bis hin zur Tumordiagnose, können diese nicht direkt als Risikofaktor für das Übersehen eines Tumors in der ÖGD gewertet werden. Theoretisch ist dies jedoch denkbar.

6.3.2.2 Durchführender Arzt der Untersuchung

Über 60% (7) der v-ÖGDs wurden von Fachärzten durchgeführt, die restlichen 30% (3) von Oberärzten bzw. 9% (1) von Chefärzten. Dieses Verhältnis ist bei den später durchgeführten d-ÖGDs entgegengesetzt, hier wurden etwas über 50% (6) von einem Oberarzt und über 35% (4) von einem Facharzt behandelt. Betrachtet man den Oberarzt als einen Facharzt, der mehr klinische Erfahrung hat als ein Kollege, der Facharzt ist, könnte diese zusätzliche klinische Erfahrung den Unterschied in der Tumordiagnostik erbracht haben. Diese These wäre vor allem nachvollziehbar, wenn die ersten Untersuchungen gehäuft durch Assistenzärzte durchgeführt worden wären und die späteren tumordiagnostizierenden Untersuchungen von Fach-, Ober- und Chefärzten. Dies trifft auf diese Studie jedoch nicht zu. Auch bei Raftopoulos et al. konnte ein Einfluss der klinischen Erfahrung des Arztes auf das Übersehen eines Karzinoms während einer ÖGD nachgewiesen werden ⁴⁰. Dies spricht dafür, dass es prinzipiell denkbar ist, dass dem unerfahreneren Kollegen bei der v-ÖGD ein tumorverdächtiger Befund entgangen ist, während der erfahrenere Oberarzt später die nötigen Hinweise auf Tumor erkannte. In dieser Studie wurde jedoch nicht das Ausmaß der klinischen Erfahrung bei der Durchführung einer ÖGD erfasst - sondern lediglich der Rang des Mediziners. Vom Rang eines Mediziners kann vor allem im Falle eines Fach- oder Oberarztes nicht immer auf eine unterschiedliche klinische Erfahrung geschlossen werden. So ist es hier nicht möglich zu unterscheiden, ob die Ärzte, die die erste Untersuchung durchführten, das Karzinom oder Hinweise darauf aufgrund ihrer fehlenden klinischen Erfahrung übersahen. Um die klinische Erfahrung des Untersuchers einschätzen zu können, sind neben der Qualifikation zum Beispiel auch die Anzahl an bisher durchgeführten Endoskopien, diagnostizierten Karzinomen oder Berufsjahre entscheidend. Diese Faktoren sollten in einer weiteren prospektiven Studie zur Bestimmung der Treffsicherheit der

ÖGD bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes erfasst werden, um zu prüfen ob mangelnde klinische Erfahrung dazu führen kann, dass ein Tumor übersehen wird. Sollte dies der Fall sein, wäre die Forderung naheliegend, dass ein unerfahrener Arzt bei einer ÖGD von einem erfahrenen Fachmann unterstützt werden sollte. Hierfür wäre eine Erarbeitung von Kriterien sinnvoll, die einen erfahrenen Arzt definieren.

6.3.2.3 Sedierung

Von den v-ÖGDs wurden sechs von zehn Untersuchungen in Sedierung durchgeführt (66,7%), zehn (90,9%) der d-ÖGDs fanden in Sedierung statt. Veitch et al. vermuteten, dass eine Sedierung die Durchführung einer ÖGD erleichtern könnte ⁴⁷. Diese These kann durch die höhere Sedierungs-Rate während der d-ÖGD innerhalb dieser Studie unterstützt werden. Durch eine Sedierung kann die Durchführung erleichtert werden, da sowohl eine längere Untersuchungsdauer möglich ist als auch mehr Biopsien entnommen werden können. Bei Untersuchungen ohne Sedierung kann es gehäuft z.B. aufgrund eines unruhigen Patienten zu einem frühzeitigen Abbruch oder zu einer allgemein reduzierten Untersuchungsdauer kommen. Ohne vorzeitigen Abbruch oder bei ausreichend langer Untersuchungsdauer wären eventuelle Hinweise vielleicht doch noch erkannt worden.

Innerhalb dieser Studie wurde nur eine d-ÖGD und keine v-ÖGD abgebrochen. Die fehlende Sedierung führte bei den dokumentierten Fällen somit nicht zu einer höheren Rate an abgebrochenen Untersuchungen. Da in den vorliegenden Befunden keine Angaben über die Länge der Untersuchung gegeben wurde, kann dagegen nicht ausgeschlossen werden, dass die ÖGDs schneller durchgeführt wurden als bei einem sedierten Patienten. Insgesamt stellte sich die Datensammlung zu diesem Merkmal als schwierig heraus. Nur bei neun v-ÖGDs und bei elf der d-ÖGDs vermerkten die Ärzte in dem Befund die Sedierung oder die dabei verwendeten Medikamente. Auch wenn bei drei Patienten in der vorangegangenen und nur bei einem Patienten in der später d-ÖGD keine Sedierung verwendet wurde, könnte dieser Unterschied allein durch die Kenntnis über die hier fehlenden Angaben aufgehoben oder sogar umgedreht werden. Für eine aussagekräftige Auswertung dieses Merkmals sollte bei möglichst allen Patienten die Art der Sedierung bekannt sein. Die Ergebnisse dieser Studie können allein als Hinweis darauf verwendet werden, dass die Sedierung eines Patienten die Durchführung einer ÖGD erleichtern kann und so einen Einfluss darauf nehmen könnte, ob ein Tumor übersehen wird oder nicht.

6.3.3 Merkmale mit mangelnder Datenlage

Bei den Merkmalen „Patient bekannt“, „Patient nüchtern“ und „verwendete/s Medikament/e“ konnte zwar ein κ -Koeffizient bestimmt werden, jedoch können diese nicht als valide angesehen werden. Da die Patienten und Untersucher nicht direkt befragt werden konnten, kam es v.a. in diesen Merkmalen zu einer größeren Anzahl an fehlenden Daten. Aufgrund der lückenhaften Datengrundlage wird den bestimmten κ -Koeffizienten in dieser Studie keine Bedeutung beigemessen.

6.4 Einschränkungen bedingt durch die Studienstruktur

Durch den retrospektiven Studienaufbau bedingt ergaben sich folgende Einschränkungen:

Die Auswertung stützt sich allein auf die bereits vorhandenen Befunde in der krankenhaus-eigenen Patientenakte und Befunde, die vom Hausarzt aufbewahrt wurden. Eine Vollständigkeit der Patientenakten kann nicht garantiert werden. Es ist demnach möglich, dass v-ÖGDs eines Patienten nicht mit einberechnet werden konnten, weil diese weder beim Hausarzt noch im Mannheimer Universitätsklinikum vermerkt wurden. In diesem Fall ist von einer höheren Falsch-Negativ-Rate auszugehen. Des Weiteren kam es besonders bei Erhebung des zweiten Erhebungsbogens durch den retrospektiven Studienaufbau zu einigen Einschränkungen. Nur in wenigen ÖGD-Befunden wurden Angaben über den genauen Ablauf der Untersuchung gemacht. Dies betraf vor allem Merkmale wie die Untersuchungsdauer, das verwendete Endoskop oder verwendete Medikamente.

Ferner konnten nur die Befunde der ÖGDs und Arztbriefe ausgewertet werden. Es war häufig nicht möglich, Bilder oder Videoaufnahmen der ÖGDs zu erhalten. Dies erschwert die Beurteilung, ob ein Karzinom in einer früheren Untersuchung übersehen wurde oder ob an der späteren Tumorlokalisierung damals keine auffällige Läsion war. Über Bilder, Videoaufnahme oder direkten Kontakt zu den Untersuchern wäre eine eindeutigere Entscheidung zwischen übersehener und nicht übersehener Diagnose möglich gewesen. Auch eine Nachkontrolle der histologischen Schnitte war nicht möglich, so dass nicht geklärt werden kann, ob frühere benigne Biopsien an einer falschen Stelle entnommen wurden oder ob der Pathologe maligne entartete Zellen übersehen hat.

Die Definition von **übersehenen** und **vermutlich übersehenen** Karzinomen wurde aus früheren Studien übernommen^{36,39,40}. Durch die Verwendung solch streng gesetzter Grenzen kann es zu einer fehlerhaften Einteilung der Fälle kommen.

Durch die insgesamt geringe Fallzahl dieser Studie sind die errechneten p-Werte und κ -Koeffizienten nicht stabil, leichte Veränderungen führen zu größeren Schwankungen. Dies wird dadurch verstärkt, dass durch das retrospektive Design keine Kontaktaufnahme zu den Patienten möglich war, so dass eventuell z.B. nicht alle Risikofaktoren oder Symptome erfasst werden konnten.

In dieser Studie wurde ein Algorithmus erprobt mit dem die Treffsicherheit der ÖGD überprüft werden kann. Bis auf die genannten Schwierigkeiten und Einschränkungen erwies sich dieser Algorithmus als praktikabel. Da viele Probleme durch das retrospektive Studiendesign entstanden sind, sollte sich an diese Studie nun eine prospektive multizentrische Studie mit möglichst großer Fallzahl anschließen. Krankenhäuser und niedergelassene Gastroenterologen sollten sowohl an der Rekrutierung der Patienten, der ÖGD-Durchführung als auch am Ausfüllen der Erhebungsbogen beteiligt sein. Um möglichst wenige ÖGDs zu übersehen, sollten die Patienten selbst, sowie die betreuenden Hausärzte mit einbezogen werden. Optimal wäre ein Einblick in alle stattgefundenen und stattfindenden Untersuchungen des Patienten, z.B. über eine Zusammenarbeit mit den gesetzlichen und privaten Krankenkassen. Während der ÖGDs sollten ausreichend Bilder, wenn möglich Videoaufnahmen, gemacht werden, um die Untersuchungen und ihre Befunde auch noch nach drei Jahren beurteilen zu können. Auch die beim Patienten entnommenen Gewebeproben sollten wenn möglich drei Jahre bzw. bis zum Auftreten eines Tumors beim Patienten aufbewahrt werden. So wäre eine Nachuntersuchung der Biopsien auch nach längerer Zeit noch möglich. Zusätzlich ist eine möglichst genaue Dokumentation des Ablaufs der Untersuchung, der Umgebungsfaktoren, der Symptome, der Risikofaktoren und der initialen Tumorstadien sicherzustellen. Des Weiteren sollte diskutiert werden, ob in Hinblick auf nachfolgende Studien ein Zeitraum für Nachkontrollen von fraglichen Befunden eingestanden werden sollte, um die Falsch-Negativ-Rate nicht fälschlicherweise durch diese Fälle zu erhöhen. Als endpunktrelevanter Faktor sollte überprüft werden, ob die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit übersehenem Karzinom von der anderer Ösophaguskarzinompatienten abweicht.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Seit Jahrzehnten konnte die Prognose von Ösophagustumoren nur unwesentlich gebessert werden. Aufgrund der frühen Metastasierung kann eine frühzeitige Diagnose für den Therapieerfolg entscheidend sein. Goldstandard der Ösophaguskarzinomdiagnostik ist die ÖGD. Nach heutiger Kenntnis schließt eine unauffällige ÖGD einen Tumor sicher aus, jedoch existieren in westlichen Ländern nur wenige Studien zur Treffsicherheit der ÖGD. Um Ösophaguskarzinome so früh wie möglich zu diagnostizieren, ist eine möglichst niedrige Falsch-Negativ-Rate essentiell und Ursachen für das Übersehen eines Tumors sollten erforscht werden.

In dieser retrospektiven Studie wurden 119 Patienten eingeschlossen, die 2012 bis 2014 an einem Ösophaguskarzinom erkrankten und in der Endoskopie des Universitätsklinikums Mannheim untersucht wurden. Anhand der Krankenakten wurde eine erste Erhebung zur Charakteristik und Klinik des Tumors durchgeführt. Bei Patienten, bei denen in den 36 Monaten vor der Diagnose eine tumornegative ÖGD stattgefunden hat, wurde ein zweiter Erhebungsbogen angeschlossen, der die Umstände der tumor-negativen sowie der erstdiagnostizierenden ÖGD erfasste. Je nach Länge des Intervalls zwischen den Untersuchungen wurden diese Fälle in „**vermutlich übersehen**“ – ein bis drei Jahre – und „**übersehen**“ – weniger als ein Jahr – eingeteilt. Zur statistischen Auswertung wurde der Chi²-Test, der Fishers exakter Test und der T-Test für den ersten und Cohens κ -Koeffizient für den zweiten Erhebungsbogen angewandt.

Bei 13 Patienten fand vor der diagnostizierenden ÖGD eine weitere vorangegangene tumor-negative ÖGD statt. Dies entspricht einer Falsch-Negativ-Rate von 10,9%, die nach detaillierter Betrachtung der Fälle auf 8,4% (10) korrigiert wurde. Ähnliche Studien ermittelten für Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes eine Falsch-Negativ-Rate von 11,3% bzw. 7,8% isoliert für Ösophagustumore. Wie in ähnlichen Studien war das Risiko, ein Karzinom zu übersehen bei Patienten mit Barrett-Ösophagus erhöht. Auch wenn ein Barrett-Syndrom leitliniengerecht alle zwei bis drei Jahre kontrolliert werden soll und ein Selektionsbias so nicht ausgeschlossen werden kann, fiel auf, dass einige Tumore bereits ein Jahr nach der ersten ÖGD diagnostiziert wurden. Die empfohlenen Kontrollintervalle der Leitlinien bedürfen demnach möglicherweise einer Überprüfung. Um die Rate an falsch-negativen ÖGDs zu minimieren, könnte die Festlegung einer Mindestanzahl an Biopsien – bei bestehendem Barrett-Ösophagus insbesondere aus den rechten Quadranten – diskutiert werden. Weiter kann die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren das Risiko erhöhen, ein Karzinom in einer ÖGD zu übersehen, da unter diese Medikation oberflächliche Läsionen abheilen, der eigentliche Tumor dennoch

ungehindert weiterwachsen kann. Das retrospektive Studiendesign ermöglicht jedoch nicht, den genauen Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme festzustellen. Ferner kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Bis die Studienlage zu diesem Thema einheitlich ist, sollte das Absetzen von Protonenpumpeninhibitoren etwa zwei bis vier Wochen vor einer ÖGD diskutiert und ein restriktiverer Umgang mit säurehemmenden Medikamenten erwogen werden.

Tumore, die in einer initialen ÖGD übersehen wurden, präsentierten sich zum Zeitpunkt der erstdiagnostizierenden ÖGD mit einer vielfältigen Klinik. Im Vergleich zur vorangegangenen ÖGD nahmen sowohl Warnsymptome wie Gewichtsverlust als auch unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit bis zur Tumordiagnose zu. Dies könnte darauf hinweisen, dass sich die Tumore zur Zeit der initialen ÖGD nicht tumortypisch präsentierten und der behandelnde Arzt so nicht nach einem Karzinom suchte. Während sich Patienten mit Alarmsymptomen Studien zufolge meist schon in fortgeschrittenen Tumorstadien befinden, könnten Patienten mit unspezifischer Symptomatik am ehesten von einer frühen Diagnose profitieren. Es sollte demnach überprüft werden, ob sich bestimmte untypische Symptome häufen, um diese in die Liste der Alarm- bzw. Frühsymptome aufzunehmen. Bis auf weiteres sollte die Indikation für eine ÖGD großzügig gestellt werden, vor allem sollte auch bei tumoruntypischen Symptomen stets ein Tumor explizit ausgeschlossen werden.

Von den Karzinomen, bei denen mindestens eine weitere ÖGD vor der Tumordiagnose durchgeführt wurde, wurden sechs **vermutlich übersehen** und sieben **übersehen**. Mögliche Gründe waren benigne oder keine Biopsien, keine Durchführung tumorbezogener Maßnahmen oder es wurde am späteren Tumorort keine Läsion beschrieben. Nach eingehender Betrachtung der Fälle kann bei drei Patienten nahezu sicher ausgeschlossen werden, dass die Tumore bereits in der initialen ÖGD sichtbar waren, wiederum hätten sechs Karzinome nachweisbar sein müssen. Bei vier Patienten kann anhand der Datenlage keine präzise Aussage getroffen werden. Patienten wurden in ihrer zweiten ÖGD häufiger sediert als in ihrer ersten, zudem wurden die tumordiagnostizierenden ÖGDs im Verhältnis häufiger von Oberärzten als von Fach- oder Assistenzärzten ausgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahl können die Ergebnisse der zweiten Erhebung vor allem als Hinweis für spätere Forschungen dienen.

Zur Bestätigung der Erkenntnisse dieser Studie sollte sich eine prospektive, möglichst deutschlandweite Studie anschließen. Um die hieraufgetretenen Probleme zu umgehen, empfiehlt es sich, Video-/Bildaufnahmen und Gewebeproben der ÖGDs für etwa drei Jahre aufzubewahren. Weitere Studien mit besonderem Augenmerk auf Protonenpumpeninhibitoren und Patienten mit Barrett-Syndrom sollten durchgeführt werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Conteduca, V. u. a. Barrett's esophagus and esophageal cancer: an overview. *Int. J. Oncol.* **41**, 414–24 (2012).
2. Mao, W., Zheng, W. & Ling, Z. MINI-REVIEW Epidemiologic Risk Factors for Esophageal Cancer Development. *Asian Pac J Cancer Prev* **12**, 2461–2466 (2011).
3. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. **9.**, (2013).
4. Napier, K. J., Scheerer, M. & Misra, S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J. Gastrointest. Oncol.* **6**, 112–20 (2014).
5. Daly, J. M. u. a. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J. Am. Coll. Surg.* **190**, 562–72; discussion 572–3 (2000).
6. Zhang, Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J. Gastroenterol.* **19**, 5598–606 (2013).
7. Muwonge, R. u. a. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol.* **44**, 446–54 (2008).
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, A. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- karzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. 1–149 (2015). auf <<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>>
9. Dulai, G. S., Guha, S., Kahn, K. L., Gornbein, J. & Weinstein, W. M. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: A systematic review. *Gastroenterology* **122**, 26–33 (2002).
10. Wu, A. H., Tseng, C.-C. & Bernstein, L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* **98**, 940–8 (2003).
11. Behrens, G. u. a. The association between physical activity and gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* **29**, 151–70 (2014).
12. Pandeya, N., Webb, P. M., Sadeghi, S., Green, A. C. & Whiteman, D. C. Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut* **59**, 31–38 (2010).
13. Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, A., Sørensen, H. & Funch-Jensen, P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* **365**, 1375–

- 1383 (2011).
14. Gatenby, P. A. C., Caygill, C. P. J., Ramus, J. R., Charlett, A. & Longer, O. Short segment columnar-lined oesophagus : an underestimated cancer risk ? A large cohort study of the relationship between Barrett ' s columnar-lined oesophagus segment length and adenocarcinoma risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **19**, 969–975 (2007).
 15. Curvers, W. L. u. a. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 1523–30 (2010).
 16. Macías-garcía, F. u. a. Update on management of Barrett ' s esophagus. **7**, 227–234 (2016).
 17. Rastogi, A. u. a. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* **67**, 394–8 (2008).
 18. *Tumorregister München. Überleben C15: Ösophaguskarzinom.* (2015). auf http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C15__G.pdf
 19. Lal, N. u. a. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the oesophagus. *Gut* **33**, 724–6 (1992).
 20. Koop, H. u. a. Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie , Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 30–94 (2014).
 21. Wang, K. K. & Sampliner, R. E. Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 788–797 (2008).
 22. Ren, P., Yu, Z.-T., Xiu, L., Wang, M. & Liu, H.-M. Elevated serum levels of human relaxin-2 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J. Gastroenterol.* **19**, 2412–8 (2013).
 23. Wang, Q., Ma, C. & Kemmner, W. Wdr66 is a novel marker for risk stratification and involved in epithelial-mesenchymal transition of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* **13**, 137 (2013).
 24. Ren, P., Zhang, J.-G., Xiu, L. & Yu, Z.-T. Clinical significance of phospholipase A2 group IIA (PLA2G2A) expression in primary resected esophageal squamous cell carcinoma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **17**, 752–7 (2013).
 25. Murata, A. u. a. p53 immunohistochemical expression and patient prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Med. Oncol.* **30**, 728 (2013).

26. Wittekind, C., Asamura, H. & Sobin, L. H. *TNM atlas : illustrated guide to the TNM classification of malignant tumours*. (Wiley Blackwell, 2014).
27. Fritz, A. G. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). *World Heal. Organ.* 240 (2000). doi:10.1136/jcp.30.8.782-c
28. Stahl, M., Mariette, C., Haustermans, K., Cervantes, a & Arnold, D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **24 Suppl 6**, vi51–6 (2013).
29. Postlethwait, R. W. Carcinoma of the thoracic esophagus. *Surg Clin North Am* **63**, 933–940 (1983).
30. Mandard, A. u. a. Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. *Cancer* **48**, 329–335 (1981).
31. Quint, L. E., Hepburn, L. M., Francis, I. R., Whyte, R. I. & Orringer, M. B. Incidence and distribution of distant metastases from newly diagnosed esophageal carcinoma. *Cancer* **76**, 1120–5 (1995).
32. D’Journo, X. B. & Thomas, P. A. Current management of esophageal cancer. *J. Thorac. Dis.* **6**, S253–64 (2014).
33. Falk, G. W. Risk factors for esophageal cancer development. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* **18**, 469–85 (2009).
34. Hayeck, T. J., Kong, C. Y., Spechler, S. J., Gazelle, G. S. & Hur, C. The prevalence of Barrett’s esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data. *Dis. Esophagus* **23**, 451–7 (2010).
35. Menon, S. & Trudgill, N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. (2014).
36. Chadwick, G. u. a. A population-based, retrospective, cohort study of esophageal cancer missed at endoscopy. *Endoscopy* **46**, 553–60 (2014).
37. Rüdiger Siewert, J., Feith, M., Werner, M. & Stein, H. J. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann. Surg.* **232**, 353–61 (2000).
38. Fujita, S. Biology of early gastric carcinoma. *Pathol. Res. Pract.* **163**, 297–309 (1978).
39. Yalamarthi, S., Witherspoon, P., McCole, D. & Auld, C. D. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy* **36**, 874–9 (2004).
40. Raftopoulos, S. C., Segarajasingam, D. S., Burke, V., Ee, H. C. & Yusoff, I. F. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy. *Am. J.*

- Gastroenterol.* **105**, 1292–7 (2010).
41. Pietro, M., Alzoubaidi, D. & Fitzgerald, R. C. Barrett 's Esophagus and Cancer Risk : How Research Advances Can Impact Clinical Practice. **8**, 356–370 (2014).
 42. Herold, G. et al. *Innere Medizin*. (Gerd Herold, 2013).
 43. Weiß, C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer-Verlag **6. Auflage**, (2010).
 44. Grouven, U., Bender, R., Ziegler, A. & Lange, S. Der Kappa-Koeffizient. *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift* **132**, e65–e68 (2007).
 45. Rabeneck, L. Rates of New or Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy and Their. 96–102 (2007). doi:10.1053/j.gastro.2006.10.027
 46. Bloomfeld, R. S., Bridges, D. I. & Pineau, B. C. Sensitivity of upper endoscopy in diagnosing esophageal cancer. *Dysphagia* **20**, 278–82 (2005).
 47. Veitch, A. M., Uedo, N., Yao, K. & East, J. E. Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 660–7 (2015).
 48. Knabe, M. u. a. Diagnosing early Barrett's neoplasia and oesophageal squamous cell neoplasia by bioimpedance spectroscopy in human tissue. *United Eur. Gastroenterol. J.* **1**, 236–41 (2013).
 49. Bustamante, F. A. C. u. a. Surgery versus endoscopic therapies for early cancer and high-grade dysplasia in the esophagus: a systematic review. *Arq. Gastroenterol.* **53**, 10–9 (2016).
 50. Enestvedt, B. K. u. a. Location, location, location: Does early cancer in Barrett's esophagus have a preference? *Gastrointest. Endosc.* **78**, 462–467 (2013).
 51. Meineche-Schmidt, V. & Jørgensen, T. „Alarm symptoms“ in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand. J. Gastroenterol.* **37**, 999–1007 (2002).
 52. Bowrey, D. J. u. a. Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esophagogastric cancer to be overlooked. *Surg. Endosc.* **20**, 1725–8 (2006).
 53. Bramble, M. G., Suvakovic, Z. & Hungin, a P. Detection of upper gastrointestinal cancer in patients taking antisecretory therapy prior to gastroscopy. *Gut* **46**, 464–7 (2000).
 54. Panter, S. J., O'Flanagan, H., Bramble, M. G. & Hungin, A. P. S. Empirical use of antisecretory drug therapy delays diagnosis of upper gastrointestinal adenocarcinoma but does not effect outcome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **19**, 981–8 (2004).
 55. Wayman, J., Hayes, N. & Griffin, S. M. The response of early gastric cancer to proton-

- pump inhibitors. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1924–5 (1998).
56. Lassen, A., Hallas, J. & de Muckadell, O. B. S. The risk of missed gastroesophageal cancer diagnoses in users and nonusers of antiseecretory medication. *Gastroenterology* **129**, 1179–86 (2005).
57. Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Funch-Jensen, P. & Drewes, a M. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **39**, 984–91 (2014).
58. Wayman, J., Hayes, N., Raimes, S. A. & Griffin, S. M. Prescription of proton pump inhibitors before endoscopy. A potential cause of missed diagnosis of early gastric cancers. *Arch. Fam. Med.* **9**, 385–8 (2000).

9. ANHANG

9.1 Erhebungsbögen

9.1.1 Erster Erhebungsbogen

EvaSys	Perugia-Studie Fragebogen 1	Electric Paper <small>elektronisches Notizbuch</small>
Universitätsmedizin Mannheim Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg		Studienzentrale PERUGIA Fax: 0621 – 383 3825 <small>Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Universitätsklinikum Mannheim</small>

Markieren Sie so: ☐ ☒ ☐ ☐ Bitte verwenden Sie einen Kugelschreiber oder nicht zu starken Filzstift. Dieser Fragebogen wird maschinell erfasst.
 Korrektur: ☐ ☒ ☐ ☐ Bitte beachten Sie im Interesse einer optimalen Datenerfassung die links gegebenen Hinweise beim Ausfüllen.

Allgemeine Daten

Klinik / Praxis

Geschlecht ☐ weiblich ☐ männlich

Nachname

Vorname

Geburtsdatum (TT.MM.YYYY)

Diagnose (Mehrfachauswahl möglich)
☐ Magenkarzinom ☐ Ösophaguskarzinom

Untersuchungen

TNM-Klassifikation

pT L V Pn G N M R

Histologie (Mehrfachauswahl möglich)

<input type="checkbox"/> Adenokarzinom	<input type="checkbox"/> Papilläres Adenokarzinom	<input type="checkbox"/> Tubuläres Adenokarzinom
<input type="checkbox"/> Muzinöses Adenokarzinom	<input type="checkbox"/> Siegelringkarzinom	<input type="checkbox"/> Plattenepithelkarzinom
<input type="checkbox"/> Kleinzelliges Karzinom	<input type="checkbox"/> Adenosquames Karzinom	<input type="checkbox"/> Undifferenziertes Karzinom
<input type="checkbox"/> Barrett-Ösophagus	<input type="checkbox"/> Sonstige	

Makroskopie (Mehrfachauswahl möglich)

<input type="checkbox"/> Polipös	<input type="checkbox"/> Flach	<input type="checkbox"/> Ulzerierend
<input type="checkbox"/> Scharf begrenzt	<input type="checkbox"/> Unschärf begrenzt	<input type="checkbox"/> Kontaktvulnerabel
<input type="checkbox"/> Erythematös	<input type="checkbox"/> Zirkumferentiell	<input type="checkbox"/> Exkavierend
<input type="checkbox"/> Diffus/Großflächig	<input type="checkbox"/> Sonstige	

Breite [mm]

Höhe [mm]

F152U46783P1PL0V1
12.11.2014, Seite 1/2

EvaSys	Perugia-Studie Fragebogen 1	Electric Paper <small>elektronisches Notizbuch</small>
Untersuchungen [Fortsetzung]		
Lokalisation (Mehrfachauswahl möglich)		
<input type="checkbox"/> prox. Ösophagus <input type="checkbox"/> Korpus <input type="checkbox"/> Fundus <input type="checkbox"/> Große Kurvatur	<input type="checkbox"/> mittl. Drittel d. Ösophagus <input type="checkbox"/> Antrum <input type="checkbox"/> Vorderwand <input type="checkbox"/> Kleine Kurvatur	<input type="checkbox"/> dist. Ösophagus <input type="checkbox"/> Kardia <input type="checkbox"/> Hinterwand
Operabilität <input type="checkbox"/> Operabel <input type="checkbox"/> Inoperabel <input type="checkbox"/> Ungeklärt		
Risikofaktoren (Mehrfachauswahl möglich)		
<input type="checkbox"/> Rauchen <input type="checkbox"/> Helicobacter pylori-Gastritis <input type="checkbox"/> A-Gastritis	<input type="checkbox"/> OP's im oberen GI-Trakt <input type="checkbox"/> aktuell <input type="checkbox"/> PPI-Einnahme	<input type="checkbox"/> Alkoholabusus <input type="checkbox"/> i.d. Vergangenheit
Grund für Untersuchung (Mehrfachauswahl möglich)		
<input type="checkbox"/> Dysphagie <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Nachtschweiß <input type="checkbox"/> Vorsorge	<input type="checkbox"/> Schmerzen retrosternal <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> Hämatemesis <input type="checkbox"/> Kontrolluntersuchung	<input type="checkbox"/> Oberbauchschmerzen <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> Anämie <input type="checkbox"/> Sonstiger
Diagnose-sichernde ÖGD (TT.MM.YYYY) <div style="border: 1px dashed black; height: 20px; width: 100%;"></div>		
Untersuchungen vor Diagnose-sichernder ÖGD (Mehrfachauswahl möglich)		
<input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> MRT	<input type="checkbox"/> Endosonographie <input type="checkbox"/> Sonstige	<input type="checkbox"/> CT
Hatte der Patient in den vergangenen 36 Monaten schon eine ÖGD, welche keinen Tumorverdacht erbrachte? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		



Die folgenden Fragen beziehen sich auf die vorangegangene ÖGD in den letzten 36 Monaten, die kein Tumorverdacht brachte. Nur ausfüllen wenn der Patient eine solche Untersuchung hatte.

Datum	<div style="border: 1px dashed black; height: 20px; width: 100%;"></div>
Befund	<div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div>
Untersuchende Einrichtung	<div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div>

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an der Perugia-Studie.



9.1.2 Zweiter Erhebungsbogen

EvaSys	Perugia Studie Fragebogen 2	
Universitätsmedizin Mannheim	Studienzentrale PERUGIA	
Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg	Fax: 0621 - 3833825	<small>Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Universitätsklinikum Mannheim</small>

Markieren Sie so: ☒ ☐ ☐ ☐ Bitte verwenden Sie einen Kugelschreiber oder nicht zu starken Filzstift. Dieser Fragebogen wird maschinell erfasst.
 Korrektur: ☐ ☒ ☐ ☐ Bitte beachten Sie im Interesse einer optimalen Datenerfassung die links gegebenen Hinweise beim Ausfüllen.

1. Allgemeine Daten

1.1 Klinik / Praxis

1.2 Geschlecht ☐ weiblich ☐ männlich

1.3 Nachname

1.4 Vorname

1.5 Geburtsdatum (TT.MM.YYYY)

2. Vorangegangene ÖGD's ohne Karzinom-Verdacht

2.1 Datum (TT.MM.YYYY)

2.2 Uhrzeit

2.3 Dauer

2.4 Grund für Untersuchung

<input type="checkbox"/> Dysphagie <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Nachtschweiß <input type="checkbox"/> Vorsorge	<input type="checkbox"/> Schmerzen retrosternal <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> Hämatemesis <input type="checkbox"/> Kontrolluntersuchung	<input type="checkbox"/> Oberbauchschmerz <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> Anämie <input type="checkbox"/> Sonstige
---	--	--

2.5 Diagnose:



EvaSys	Perugia Studie Fragebogen 2	Electric Paper <small>Neuzeitdrucksysteme</small>
--------	-----------------------------	--

2. Vorangegangene ÖGD's ohne Karzinom-Verdacht [Fortsetzung]

2.6 Zur ÖGD überwiesen durch/von:

2.7 Anschrift/Tel.:

2.8 Haben sich die Symptome vor der diagnose-sichernden ÖGD im Verlauf geändert?

2.9 Untersuchung durchgeführt in

<input type="checkbox"/> Praxis	<input type="checkbox"/> Schwerpunktpraxis	<input type="checkbox"/> Maximalversorger
<input type="checkbox"/> Uni-Klinik	<input type="checkbox"/> Regelversorger	<input type="checkbox"/> Grundversorger
<input type="checkbox"/> Sonstige		

2.10 Anschrift/Tel.:

2.11 Untersuchung durchgeführt von

<input type="checkbox"/> Chefarzt	<input type="checkbox"/> Oberarzt	<input type="checkbox"/> Facharzt
<input type="checkbox"/> Assistenzarzt		

2.12 Patient bei Untersucher schon bekannt

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

2.13 Patient nüchtern

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

2.14 Eingeschränkte Sichtverhältnisse

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

2.15 Untersuchung in Sedierung

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

2.16 Verwendete/s Medikament/e

<input type="checkbox"/> Propofol	<input type="checkbox"/> Midazolam	<input type="checkbox"/> Andere
-----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

2.17 Untersuchung abgebrochen

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

2.18 Grund für Untersuchungsabbruch

<input type="checkbox"/> Unruhiger Patient	<input type="checkbox"/> Sättigungsabfall	<input type="checkbox"/> Sonstige
--	---	-----------------------------------

2.19 Biopsien entnommen

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

2.20 Lokalisationen

<input type="checkbox"/> Duodenum	<input type="checkbox"/> Fundus	<input type="checkbox"/> Kardia
<input type="checkbox"/> Antrum	<input type="checkbox"/> Ösophagus	<input type="checkbox"/> Corpus

2.21 Anzahl der Biopsien

<input type="checkbox"/> Standard (2 x Antr., 2 x Korp.)	<input type="checkbox"/> multiple
--	-----------------------------------

2.22 Pathologisches Institut



EvaSys	Perugia Studie Fragebogen 2	Electric Paper <small>Neuzeitliche Technologie</small>
--------	-----------------------------	---

2. Vorangegangene ÖGD's ohne Karzinom-Verdacht [Fortsetzung]

2.23 Pathologische Untersuchung durchgeführt von ☐ Chefarzt ☐ Oberarzt ☐ Facharzt
☐ Assistenzarzt

2.24 Biopsie erhalten am

2.25 Verwendeter Gerätetyp ☐ Fujifilm ☐ Pentax ☐ Olympus
☐ Andere

2.26 Genauere Bezeichnung des Geräts (Bsp. Fujifilm EG-530UR)

3. Diagnose sichernde ÖGD

3.1 Datum (TT.MM.YYYY)

3.2 Uhrzeit

3.3 Dauer

3.4 Grund für Untersuchung

<input type="checkbox"/> Dysphagie <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Nachtschweiß <input type="checkbox"/> Vorsorge	<input type="checkbox"/> Schmerzen retrosternal <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> Hämatemesis <input type="checkbox"/> Kontrolluntersuchung	<input type="checkbox"/> Oberbauchschmerz <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> Anämie <input type="checkbox"/> Sonstige
---	--	--

3.5 Diagnose:

3.6 Zur ÖGD überwiesen durch/von:

3.7 Anschrift/Tel.:

3.8 Patient war ☐ Ambulant ☐ Stationär



EvaSys	Perugia Studie Fragebogen 2	Electric Paper <small>Neuzeitdrucksysteme</small>
--------	-----------------------------	--

3. Diagnose sichernde ÖGD [Fortsetzung]

3.9 Untersuchung durchgeführt in

<input type="checkbox"/> Praxis	<input type="checkbox"/> Schwerpunktpraxis	<input type="checkbox"/> Maximalversorger
<input type="checkbox"/> Uni-Klinik	<input type="checkbox"/> Regelversorger	<input type="checkbox"/> Grundversorger
<input type="checkbox"/> Sonstige		

3.10 Anschrift/Tel.:

3.11 Untersuchung durchgeführt von

<input type="checkbox"/> Chefarzt	<input type="checkbox"/> Oberarzt	<input type="checkbox"/> Facharzt
<input type="checkbox"/> Assistenzarzt		

3.12 Patient bei Untersucher schon bekannt

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

3.13 Patient nüchtern

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

3.14 Eingeschränkte Sichtverhältnisse

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

3.15 Untersuchung in Sedierung

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

3.16 Verwendete/s Medikament/e

<input type="checkbox"/> Propofol	<input type="checkbox"/> Midazolam	<input type="checkbox"/> Andere
-----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

3.17 Untersuchung abgebrochen

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

3.18 Grund für Untersuchungsabbruch

<input type="checkbox"/> Unruhiger Patient	<input type="checkbox"/> Sättigungsabfall	<input type="checkbox"/> Sonstige
--	---	-----------------------------------

3.19 Biopsien entnommen

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
-----------------------------	-------------------------------

3.20 Lokalisationen

<input type="checkbox"/> Duodenum	<input type="checkbox"/> Fundus	<input type="checkbox"/> Kardial
<input type="checkbox"/> Antrum	<input type="checkbox"/> Ösophagus	<input type="checkbox"/> Corpus

3.21 Anzahl der Biopsien

<input type="checkbox"/> Standard (2 x Antr., 2 x Korp.)	<input type="checkbox"/> multiple
--	-----------------------------------


3.22 Pathologisches Institut

3.23 Pathologische Untersuchung durchgeführt von

<input type="checkbox"/> Chefarzt	<input type="checkbox"/> Oberarzt	<input type="checkbox"/> Facharzt
<input type="checkbox"/> Assistenzarzt		

3.24 Biopsie erhalten am



EvaSys	Perugia Studie Fragebogen 2	
--------	-----------------------------	---

3. Diagnose sichernde ÖGD [Fortsetzung]

3.25 **Verwendeter Gerätetyp**

☐ Fujifilm ☐ Pentax ☐ Olympus
☐ Andere

3.26 Genauere Bezeichnung des Geräts (Bsp. Fujifilm EG-530UR)

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an der PERUGIA-Studie



9.2 Tabellen

9.2.1 Ergebnisse des ersten Erhebungsbogens

	Merkmale	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Allgemein					
Patienten		119	106	13	
Geschlecht	Männlich	90	79	11	0,7323 (2)
	Weiblich	29	27	2	
Alter bei Diagnose	40-49 J	10	10	0	0,5584 (2)
	50-59 J	27	23	4	
	60 - 69 J	41	38	3	
	70 - 79 J	30	26	4	
	80 -89 J	11	9	2	
	Minimum	41	41	53	0,5410 (3)
	Maximum	88	88	81	
	Mittelwert	64,6	64,4	66,3	
	Median	65	65	67	
	Standardabweichung	10,5	10,6	9,5	
TNM-Stadien					
T-Stadium	T1	4	3	1	0,7027 (2)
	T1a	4	3	1	
	T1b	1	1	0	
	T2	1	1	0	
	T3	42	37	5	
	T4	1	1	0	
	T4a	2	2	0	
	Tx	1	1	0	
	Fehlend	63	57	6	
L-Stadium	0	21	19	2	0,7485 (2)
	1	22	18	4	
	2	2	2	0	
	Fehlend	74	67	7	
V-Stadium	0	39	33	6	1,0000 (2)
	1	5	5	0	
	Fehlend	75	68	7	
Pn-Stadium	0	23	21	2	0,6340 (2)
	1	17	14	3	
	Fehlend	79	71	8	
Grading	1	5	4	1	0,5166 (2)

	Merkmale	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
	2	51	47	4	
	3	33	29	4	
	4	2	2	0	
	Fehlend	28	24	4	
N-Stadium	N0	13	11	2	0,9686 (2)
	N1	12	11	1	
	N2	10	9	1	
	N3	11	9	2	
	N3a	2	2	0	
	N+	3	3	0	
	Fehlend	68	61	7	
M-Stadium	M0	49	44	5	0,3131 (2)
	M1	3	2	1	
	Fehlend	67	60	7	
R-Stadium	R0	48	43	5	0,2139 (2)
	R1	7	5	2	
	Fehlend	64	58	6	
Histologie					
Adenokarzinom		73	65	8	0,9879 (1)
Papilläres Adenokarzinom		4	4	0	1,0000 (2)
Tubuläres Adenokarzinom		19	17	2	1,0000 (2)
Muzinöses Adenokarzinom		5	4	1	0,4451 (2)
Siegelringkarzinom		16	13	3	0,3830 (2)
Plattenepithelkarzinom		44	39	5	1,0000 (2)
Kleinzelliges Karzinom		0	0	0	
Adenosquamöses Karzinom		1	1	0	1,0000 (2)
Unifferenziertes Karzinom		3	3	0	1,0000 (2)
Barrett-Ösophagus		28	21	7	0,0122 (2)
Sonstiges		0	0	0	
Makroskopie					
Polypös		33	27	6	0,1850 (2)
Flach		4	3	1	0,3744 (2)
Ulzerierend		46	41	5	0,9879 (1)
Scharf begrenzt		0	0	0	
Unscharf begrenzt		3	3	0	1,0000 (2)
Kontaktvulnerabel		14	13	1	1,0000 (2)
Erythematös		13	10	3	0,1523 (2)
Zirkumferentiell		39	35	4	1,0000 (2)
Exkavierend		39	2	0	1,0000 (2)

	Merkmale	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Diffus großflächig		8	7	1	1,0000 (2)
Sonstige		55	51	4	0,2365 (1)
Größe	1 - 30 mm	21	16	5	0,1691 (2)
	31 - 60 mm	24	23	1	
	61 - 90 mm	8	8	0	
	91 - 120 mm	9	8	1	
	Fehlend	57	55	7	
	Minimum	12	12	20	0,2072 (3)
	Maximum	150	150	100	
	Mittelwert	55,9	57,6	41,4	
	Median	50	50	30	
	Standardabweichung	31,9	32,2	27,3	
Lokalisation					
Proximaler. Ösophagus		19	19	0	0,1252 (2)
Mittleres Drittel Ösophagus		24	22	2	1,0000 (2)
Distales Drittel Ösophagus		76	67	9	0,7676 (2)
Kardia		49	45	4	0,4192 (1)
Magen		9	9	0	0,5947 (2)
Operabilität	Operabel	63	55	8	0,4308 (1)
	Inoperabel	44	39	5	
	Ungeklärt	12	12	0	
Risikofaktoren					
Rauchen		43	37	6	0,5425 (2)
OPs im oberen GIT		5	4	1	0,4451 (2)
Alkoholabusus		18	17	1	0,6886 (2)
Helicobacter pylori Gastritis		11	9	2	0,3435 (2)
Aktuell		50	38	12	<0,0001 (1)
Vergangenheit		26	22	4	0,4773 (2)
A-Gastritis		1	1	0	1,0000 (2)
PPI-Einnahme		22	12	10	<0,001 (2)
Grund für Untersuchung					
Dysphagie		77	71	6	0,2168 (2)
Schmerzen retrosternal		19	18	1	0,6899 (2)
Oberbauchschmerzen		22	21	1	0,4578 (2)
Übelkeit		15	10	5	0,0114 (2)
Gewichtsverlust		43	39	4	0,7676 (2)
Fieber		1	1	0	1,0000 (2)
Nachtschweiß		4	4	0	1,0000 (2)
Hämatemesis		1	1	0	1,0000 (2)

	Merkmale	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Anämie		4	4	0	1,0000 (2)
Vorsorge		1	1	0	1,0000 (2)
Kontrolluntersuchung		8	3	5	0,0003 (2)
Sonstiger		23	16	7	0,0033 (2)
Vorherige Untersuchungen					
Sonographie		12	12	0	0,3573 (2)
Endosonographie		0	0	0	
CT		15	14	1	1,0000 (2)
MRT		6	5	1	0,5084 (2)
Sonstige		21	16	5	0,0524 (2)

Tabelle 3: Ergebnisse des ersten Erhebungsbogens.

A-Gastritis = Typ-A Gastritis; GIT = Gastrointestinaltrakt; Gruppe 1 = Patienten, die lediglich eine Ösophagogastroduodenoskopie bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; Gruppe 2 = Patienten, die min. zwei Ösophagogastroduodenoskopien bis zur Erstdiagnose des Tumors benötigten; J = Jahre; p-Wert nach Chi2-Test (1), nach Fischer-Exakter-Test (2), nach T-Test (3)

9.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum ersten Erhebungsbogen

	Merkmale	Plattenepithelkarzinom			Adenokarzinom		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
Allgemein							
Patienten		44	75		73	46	
Geschlecht	Männlich	34	56	0,7492 (1)	54	36	0,5957 (1)
	Weiblich	10	19		19	10	
Alter bei Diagnose	40-49 J	3	7	0,1640 (1)	6	4	0,1596 (1)
	50-59 J	6	21		20	7	
	60 - 69 J	14	27		28	13	
	70 - 79 J	15	15		14	16	
	80 -89 J	6	5		5	6	
	Minimum	47,0	41,0	0,0041 (3)	41,0	45,0	0,0204 (3)
	Maximum	85,0	88,0		88,0	85,0	
	Mittelwert	68,2	62,5		62,9	67,4	
	Median Standard- abweichung	69,0 9,7	62,0 10,4		63,0 10,2	69,0 10,4	
TNM-Stadien							
T-Stadium	T1	0	4	0,2262 (2)	4	0	0,2474 (2)
	T1a	0	4		4	0	
	T1b	1	0		0	1	

	Merkmale	Plattenepithelkarzinom			Adenokarzinom		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
	T2	1	0		0	1	
	T3	8	34		32	10	
	T4	0	1		1	0	
	T4a	0	2		2	0	
	Tx	0	1		1	0	
L-Stadium	0	4	17	0,5599 (2)	16	5	0,6344 (2)
	1	2	20		19	3	
	2	0	2		2	0	
V-Stadium	0	6	33	1,0000 (2)	32	7	1,0000 (2)
	1	0	5		4	1	
Pn-Stadium	0	3	20	0,6235 (2)	19	4	1,0000 (2)
	1	1	16		15	2	
Grading	1	0	5	0,0178 (2)	5	0	0,0070 (2)
	2	26	25		25	26	
	3	9	24		24	9	
	4	0	2		0	2	
N-Stadium	N0	2	11	0,5092 (2)	10	3	0,2129 (2)
	N1	1	11		11	1	
	N2	4	6		5	5	
	N3	2	9		9	2	
	N3a	0	2		1	1	
	N+	0	3		3	0	
M-Stadium	M0	10	39	1,0000 (2)	37	12	1,0000 (2)
	M1	0	3		2	1	
R-Stadium	R0	10	38	0,3277 (2)	35	13	0,1792 (2)
	R1	0	7		7	0	
Histologie							
Adenokarzinom		1	72	<0,0001 (1)			
Papilläres Adenokarzinom		0	0		4	0	0,1576 (2)
Tubuläres Adenokarzinom		0	0		19	0	0,0002 (1)
Muzinöses Adenokarzinom		0	0		5	0	0,01550 (2)
Siegelringkarzinom		0	16	0,0010 (1)	14	2	0,0209 (1)
Plattenepithelkarzinom					1	43	<0,0001 (1)
Kleinzelliges Karzinom		0	0		0	0	
Adenosquamoses Karzinom		1	0	0,3697 (2)	1	0	1,0000 (2)
Unifferenziertes Karzinom		1	2	1,0000 (2)	2	1	1,0000 (2)

	Merkmale	Plattenepithelkarzinom			Adenokarzinom		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
Barrett-Ösophagus		3	25	0,0010 (1)	25	3	0,0005 (1)
Sonstiges		0	0		0	0	
Makroskopie							
Polypös		7	26	0,0274 (1)	25	8	0,0455 (1)
Flach		2	2	0,6258 (2)	2	2	0,6397 (2)
Ulzerierend		20	26	0,2434 (1)	24	22	0,1029 (1)
Scharf begrenzt		0	0		0	0	
Unscharf begrenzt		2	1	0,5541 (2)	1	2	0,5885 (2)
Kontaktvulnerabel		5	9	1,0000 (2)	9	5	0,8099 (1)
Erythematös		3	10	0,3677 (2)	10	3	0,2216 (1)
Zirkumferentiell		15	24	0,8145 (1)	23	16	0,7108 (1)
Exkavierend		2	0	0,1347 (2)	0	2	0,1474 (2)
Diffus großflächig		1	7	0,2552 (2)	7	1	0,1494 (2)
Sonstige		28	27	0,0035 (1)	26	29	0,0035 (1)
Größe	1 - 30 mm	8	13	0,8581 (2)	12	9	0,8323 (2)
	31 - 60 mm	12	12		12	12	
	61 - 90 mm	4	4		3	5	
	91 - 120 mm	4	5		5	4	
	Minimum	15,0	12,0	0,4863 (3)	12,0	15,0	0,3896 (3)
	Maximum	100,0	150,0		150,0	100,0	
	Mittelwert	52,7	58,3		59,1	52,2	
	Median	50,0	50,0		50,0	50,0	
Standard-abweichung	24,7	36,6	37,0		24,8		
Lokalisation							
Proximaler Ösophagus		18	1	<0,0001 (1)	2	17	<0,0001 (1)
Mittleres Drittel Ösophagus		18	6	<0,0001 (1)	6	18	<0,0001 (1)
Distales Drittel Ösophagus		15	61	<0,0001 (1)	59	17	<0,0001 (1)
Kardia		2	47	<0,0001 (1)	44	5	<0,0001 (1)
Magen		8	1	0,1508 (2)	0	9	0,0254 (2)
Operabilität	Operabel	12	51	<0,0001 (1)	48	15	0,0004 (1)
	Inoperabel	28	16		17	27	
	Ungeklärt	4	8		8	4	
Risikofaktoren							
Rauchen		17	26	0,6634 (1)	26	17	0,8822 (1)
OPs im oberen GIT		4	1	0,0617 (2)	1	4	0,0727 (2)
Alkoholabusus		8	10	0,4761 (1)	10	8	0,5841 (1)

	Merkmale	Plattenepithelkarzinom			Adenokarzinom		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
Helicobacter pylori Gastritis		2	9	0,2095 (2)	8	3	0,5265 (2)
Aktuell		17	33	0,5672 (1)	32	18	0,6126 (1)
Vergangenheit		13	13	0,1196 (1)	13	13	0,1790 (1)
A-Gastritis		1	0	0,3697 (2)	0	1	0,3866 (2)
PPI-Einnahme		7	15	0,5789 (1)	15	7	0,4657 (1)
Grund für Untersuchung							
Dysphagie		36	41	0,0028 (1)	41	36	0,0140 (1)
Schmerzen retrosternal		7	12	0,9896 (1)	12	7	0,8595 (1)
Oberbauchschmerzen		3	19	0,0120 (1)	19	3	0,0076 (1)
Übelkeit		3	12	0,1452 (1)	12	3	0,1125 (1)
Gewichtsverlust		15	28	0,7223 (1)	27	16	0,8075 (1)
Fieber		0	1	1,0000 (2)	1	0	1,0000 (2)
Nachtschweiß		1	3	1,0000 (2)	3	1	1,0000 (2)
Hämatemesis		1	0	0,3697 (2)	0	1	0,3866 (2)
Anämie		0	4	0,2952 (2)	3	1	1,0000 (2)
Vorsorge		0	1	1,0000 (2)	1	0	1,0000 (2)
Kontrolluntersuchung		2	6	0,7085 (2)	5	3	1,0000 (2)
Sonstiger		8	15	0,8084 (1)	14	9	0,9585 (1)
Vorherige Untersuchungen							
Sonographie		5	7	0,7586 (2)	6	6	0,5334 (2)
Endosonographie		0	0		0	0	
CT		8	7	0,1603 (1)	7	8	0,2118 (1)
MRT		4	2	0,1921 (2)	2	4	0,2042 (2)
Sonstige		9	12	0,5383 (1)	12	9	0,6630 (1)

Tabelle 4: Ergebnisse der Subgruppenanalysen des ersten Erhebungsbogens zu Patienten mit Plattenepithel- oder Adenokarzinom.

A-Gastritis = Typ-A Gastritis; GIT = Gastrointestinaltrakt; J = Jahre; PPI = Protonenpumpeninhibitor; p-Wert nach Chi2-Test (1), nach Fischer-Exakter-Test (2), nach T-Test (3)

	Merkmale	Barrett-Ösophagus			Kontrolluntersuchung			Sonstiger Indikation		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
Allgemein										
Patienten		28	91		8	111		23	96	
Geschlecht	Männlich	20	70	0,5537 (1)	6	84	1,0000 (2)	20	70	0,1589 (1)
	Weiblich	8	21		2	27		3	26	
Alter bei Diagnose	40-49 J	0	10	0,3612 (1)	1	9	0,3388 (2)	1	9	0,2671 (1)
	50-59 J	7	20		2	25		7	20	
	60 - 69 J	10	31		1	40		4	37	
	70 - 79 J	7	23		4	26		8	22	

	Merkmale	Barrett-Ösophagus			Kontrolluntersuchung			Sonstiger Indikation		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
	80 -89 J	4	7		0	11		3	8	
	Minimum	50,0	41,0	0,2799 (3)	45,0	41,0	0,5789 (3)	45,0	41,0	0,4059 (3)
	Maximum	81,0	88,0		73,0	88,0		83,0	88,0	
Mittelwert	66,5	64,0	62,6		64,8	66,3		64,2		
Median	66,0	65,0	67,0		65,0	69,0		64,5		
Standard- abweichung	9,6	10,7		11,1	10,5		10,7	10,4		
TNM-Stadien										
T-Stadium	T1	4	0	0,0003 (2)	1	3	0,6288 (2)	1	3	0,0591 (2)
	T1a	4	0		1	3		1	3	
	T1b	0	1		0	1		0	1	
	T2	0	1		0	1		0	1	
	T3	9	33		4	38		6	36	
	T4	0	1		0	1		0	1	
	T4a	0	2		0	2		0	2	
	Tx	0	1		0	1		0	1	
L-Stadium	0	8	13	0,7772 (2)	1	20	0,1709 (2)	2	19	0,5825 (2)
	1	7	15		3	19		5	17	
	2	0	2		1	1		0	2	
V-Stadium	0	15	24	0,1486 (2)	5	34	1,0000 (2)	5	34	0,1729 (2)
	1	0	5		0	5		2	3	
Pn-Stadium	0	10	13	0,0847 (1)	3	20	1,0000 (2)	2	21	0,6340 (2)
	1	3	14		2	15		3	14	
Grading	1	5	0	0,0020 (2)	1	4	0,0647 (2)	1	4	0,0791 (2)
	2	12	39		2	49		10	41	
	3	6	27		3	30		5	28	
	4	0	2		1	1		2	0	
N-Stadium	N0	6	7	0,1626	3	10	0,5167	3	10	0,2494 (2)
	N1	1	11		0	12		2	10	
	N2	1	9		2	8		4	6	
	N3	4	7		1	10		0	11	
	N3a	0	2		0	2		0	2	
	N+	0	3		0	3		0	3	
M-Stadium	M0	13	36	1,0000 (2)	3	46	0,0217 (2)	9	40	0,1095 (2)
	M1	1	2		2	1		2	1	
R-Stadium	R0	12	36	0,0239 (2)	5	43	0,2139 (2)	7	41	0,3208 (2)
	R1	5	2		2	5		2	5	
Histologie										
Adenokarzinom		25	48	0,0005 (1)	5	68	1,0000 (2)	14	59	0,9585 (1)
Papilläres Adenokarzinom		0	4	0,5716 (2)	0	4	1,0000 (2)	1	3	0,5817 (2)
Tubuläres Adenokarzinom		8	11	0,0722 (2)	2	17	0,6122 (2)	3	16	1,0000 (2)

	Merkmale	Barrett-Ösophagus			Kontrolluntersuchung			Sonstiger Indikation		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
Muzinöses Adenokarzinom		1	4	1,0000 (2)	0	5	1,0000 (2)	1	4	1,0000 (2)
Siegelringkarzinom		3	13	0,7599 (2)	1	15	1,0000 (2)	4	12	0,5093 (2)
Platten-epithelkarzinom		3	41	0,0010 (1)	2	42	0,7085 (2)	8	36	0,8084 (1)
Kleinzelliges Karzinom		0	0		0	0		0	0	
Adenosquamöses Karzinom		0	1	1,0000 (2)	0	1	1,0000 (2)	1	0	0,1933 (2)
Unifferenziertes Karzinom		0	3	1,0000 (2)	1	2	0,1899 (2)	2	1	0,0952 (2)
Barrett-Ösophagus					4	24	0,0871 (2)	7	21	0,3847 (1)
Sonstiges		0	0		0	0		0	0	
Makroskopie										
Polypös		6	27	0,3943 (1)	3	30	0,6825 (2)	8	25	0,4003 (1)
Flach		1	3	1,0000 (2)	1	3	0,2458 (2)	1	3	0,5817 (2)
Ulzerierend		11	35	0,9376 (1)	2	44	0,4828 (2)	9	37	0,9585 (1)
Scharf begrenzt		0	0		0	0		0	0	
Unscharf begrenzt		0	3	1,0000 (2)	0	3	1,0000 (2)	1	2	0,4782 (2)
Kontaktvulnerabel		3	11	1,0000 (2)	2	12	0,2382 (2)	3	11	0,7327 (2)
Erythematös		7	6	0,0122 (2)	2	11	0,2115 (2)	1	12	0,4585 (2)
Zirkumferentiell		9	30	0,9352 (1)	3	36	0,7161 (2)	8	31	0,8192 (1)
Exkavierend		0	2	1,0000 (2)	0	2	1,0000 (2)	1	1	0,3505 (2)
Diffus großflächig		1	7	0,6767 (2)	0	8	1,0000 (2)	3	5	0,1823 (2)
Sonstige		10	45	0,2024 (1)	4	51	1,0000 (2)	11	44	1,0000 (1)
Größe	1 - 30 mm	6	15		2	19		5	16	
	31 - 60 mm	4	20	0,7683 (2)	1	23	0,5620 (2)	1	23	0,0633 (2)
	61 - 90 mm	1	7		1	7		3	5	
	91 - 120 mm	2	7		0	9		2	7	
	Minimum	12,0	15,0		30,0	12,0		20,0	12,0	
	Maximum	150,0	140,0		70,0	150,0		100,0	150,0	
	Mittelwert	55,5	56,0	0,9607 (3)	47,5	56,4	0,5918 (3)	55,5	56,0	0,9620 (3)
	Median	50,0	50,0		45,0	50,0		50,0	50,0	
	Standard-abweichung	40,1	29,7		20,6	32,6		33,3	31,9	
Lokalisation										
Proximaler Ösophagus		1	18	0,0422 (2)	0	19	0,3523 (2)	5	14	0,5252 (2)
Mittleres Drittel Ösophagus		5	19	0,7275 (1)	0	24	0,3560 (2)	3	21	0,5627 (2)
Distales Drittel Ösophagus		23	53	0,0213 (1)	6	70	0,7093 (2)	15	61	0,8806 (1)

	Merkmale	Barrett-Ösophagus			Kontrolluntersuchung			Sonstiger Indikation		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
Kardia		8	41	0,1212 (1)	3	46	1,0000 (2)	8	41	0,4879 (1)
Magen		1	8	0,6837 (2)	0	9	1,0000 (2)	7	2	0,6847 (2)
Operabilität	Operabel	18	45	0,3861 (1)	7	56	0,1231 (1)	10	53	0,4856 (1)
	Inoperabel	8	36		1	43		11	33	
	Ungeklärt	2	10		0	12		2	10	
Risikofaktoren										
Rauchen		9	34	0,6151 (1)	3	40	1,0000 (2)	7	36	0,5264 (1)
OPs im oberen GIT		1	4	1,0000 (2)	2	3	0,0359 (2)	1	4	1,0000 0 (2)
Alkoholabusus		4	14	1,0000 (2)	0	18	0,6052 (2)	2	16	0,5198 (2)
Helicobacter pylori Gastritis		4	7	0,2842 (2)	2	9	0,1600 (2)	2	9	1,0000 (2)
Aktuell		12	38	0,9179 (1)	6	44	0,0677 (2)	12	38	0,2719 (1)
Vergangenheit		7	19	0,6445 (1)	3	23	0,3700 (2)	3	23	0,2552 (1)
A-Gastritis		0	1	1,0000 (2)	0	1	1,0000 (2)	1	0	0,1933 (1)
PPI-Einnahme		8	14	0,1160 (1)	4	18	0,0377 (2)	5	17	0,7651 (2)
Grund für Untersuchung										
Dysphagie		13	64	0,0207 (1)	2	75	0,0224 (2)	6	71	<0,000 1 (1)
Schmerzen retrosternal		4	15	1,0000 (2)	1	18	1,0000 (2)	3	16	1,0000 (2)
Oberbauch- schmerzen		4	18	0,5125 (1)	1	21	1,0000 (2)	5	17	0,7651 (2)
Übelkeit		5	10	0,3411 (2)	1	14	1,0000 (2)	6	9	0,0727 (2)
Gewichtsverlust		5	38	0,0213 (1)	1	42	0,2557 (2)	7	36	0,5264 (1)
Fieber		0	1	1,0000 (2)	0	1	1,0000 (2)	0	1	1,0000 (2)
Nachtschweiß		1	3	1,0000 (2)	0	4	1,0000 (2)	0	4	1,0000 (2)
Hämatemesis		0	1	1,0000 (2)	0	1	1,0000 (2)	0	1	1,0000 (2)
Anämie		1	3	1,0000 (2)	0	4	1,0000 (2)	3	1	0,0225 (2)
Vorsorge		1	0	0,2353 (2)	0	1	1,0000 (2)	0	1	1,0000 (2)
Kontrolluntersuchung		4	4	0,0871 (2)				3	5	0,1823 (2)
Sonstiger Vorherige Untersuchungen		7	16	0,3847 (1)	3	20	0,1623 (2)			
Sonographie		1	11	0,2900 (2)	0	12	1,0000 (2)	2	10	1,0000 (2)
Endosonographie		0	0		0	0		0	0	
CT		2	13	0,5162 (2)	0	15	0,5937 (2)	4	11	0,4860 (2)

	Merkmale	Barrett-Ösophagus			Kontrolluntersuchung			Sonstiger Indikation		
		Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
MRT		2	4	0,6248 (2)	0	6	1,0000 (2)	2	4	0,3277 (2)
Sonstige		4	17	0,7788 (2)	4	17	0,0319 (2)	5	16	0,5523 (2)

Tabelle 5: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des ersten Erhebungsbogens bei Patienten mit Barrett-Ösophagus, Indikation Kontrolluntersuchung oder sonstiger Indikation.

A-Gastritis = Typ-A Gastritis; GIT = Gastrointestinaltrakt; J = Jahre; PPI = Protonenpumpeninhibitor; p-Wert nach Chi2-Test (1), nach Fischer-Exakter-Test (2), nach T-Test (3)

9.2.3 Ergebnisse des zweiten Erhebungsbogens

		Gesamt	v-ÖGD	d-ÖGD	k-Koeffizient
Allgemein					
Zeitraum zwischen ÖGDs	1 - 12 Monate	7			
	13 - 24 Monate	2			
	25 - 36 Monate	4			
	Minimum	1			
	Maximum	36			
	Mittelwert	16,1			
	Median Standard- abweichung	11 14,1			
Grund der Untersuchung					
Dysphagie			4	6	0,3659
Schmerzen retrosternal			1	1	-0,0833
Oberbauchschmerzen			3	1	-0,1304
Übelkeit			1	5	-0,1471
Gewichtsverlust			0	4	
Fieber			0	0	
Nachtschweiss			0	0	
Hämatemesis			0	0	
Anämie			1	0	-0,0833
Vorsorge			0	0	
Kontrolluntersuchung			4	5	0,4935
Sonstige			5	7	0,0930
Änderung der Symptome	Nein			2	
	Ja			9	
	Unbekannt			2	
Untersuchung					
Patient war	Ambulant			7	
	Stationär			6	

		Gesamt	v-ÖGD	d-ÖGD	κ-Koeffizient
Untersuchung in	Praxis		2	0	0,5806
	Schwerpunktpraxis		4	5	
	Maximalversorger		0	0	
	Uni-Klinik		2	5	
	Regelversorger		5	3	
	Grundversorger		0	0	
	Sonstige		0	0	
Untersuchung durch	Chefarzt		1	0	-0,0312
	Oberarzt		3	6	
	Facharzt		7	4	
	Assistenzarzt		0	1	
	Fehlend		2	2	
Patient bekannt	Ja		2	4	1,0000
	Nein		1	4	
	Fehlend		10	5	
Patient nüchtern	Ja		8	11	1,0000
	Nein		0	0	
	Fehlend		5	2	
Eingeschränktes Sichtverhältnis	Ja		0	2	
	Nein		12	10	
	Fehlend		1	1	
Sedierung	Ja		6	10	0,0000
	Nein		3	1	
	Fehlend		4	2	
Propofol			3	6	-0,3333
Midazolam			1	6	0,3333
Andere			0	0	
Untersuchung abgebrochen	Ja		0	1	
	Nein		13	12	
Unruhiger Patient			0	0	
Sättigungsabfall			0	0	
Sonstige			0	1	
Biopsien entnommen			11	13	
Duodenum			2	2	-0,2857
Kardia			2	2	-0,2857
Ösophagus			8	12	
Magen			6	5	0,5714

		Gesamt	v-ÖGD	d-ÖGD	κ-Koeffizient
	Fehlend		3	1	
Anzahl	Standard (2xAntr. 2x Korp)		1	0	
	Multiple		8	9	
	Fehlend		4	4	
Verwendeter Gerätetyp	Fujifilm		0	0	
	Pentax		2	2	
	Olympus		3	3	
	Andere		0	1	
	Fehlend		8	7	
Pathologie					
Pathologisches Institut	Außerhalb		8	5	
	UMM		2	6	0,5263
	Fehlend		3	2	
Pathologe	Chefarzt		0	0	
	Oberarzt		1	1	
	Facharzt		5	5	
	Assistenzarzt		0	1	
	Fehlend		7	6	
Dauer bis Biopsie in path. Institut	0 Tage		2	6	
	1 Tag		5	4	
	2 Tage		0	1	
	3 Tage		1	0	
	4 Tage		0	0	
	5 Tage		1	0	
	Fehlend		4	2	
	Minimum		0	0	
	Maximum		5	2	
	Mittelwert		1,4	0,6	
	Median		1	0	
	Standard-abweichung		1,6	0,7	

Tabelle 6: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des ersten Erhebungsbogens bei Patienten mit Barrett-Ösophagus, Indikation Kontrolluntersuchung oder sonstiger Indikation.

Antr. = Antrum; d-ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, die den Tumor diagnostizierte; Korp. = Korpus; v-ÖGD = vorangegangene Ösophagogastroduodenoskopie ohne Tumorbefund

10. LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname	Veronica Maria Schreindorfer
Geburtsdatum	19. März 1989
Geburtsort	München
Familienstand	Ledig
Vater	Dipl. Rpfl. Michael Schreindorfer
Mutter	Charlotte Schreindorfer

SCHULISCHER WERDEGANG

1996 - 2000	Arnoldus Grundschule, Gilching
2000 - 2002	Christoph-Probst-Gymnasium, Gilching
2002 - 2008	Bert-Brecht Gymnasium, München
Juni 2008	Abitur (Note 2,0)

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2010	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
September 2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,5)
WS 2012	Beginn des klinischen Abschnitts des Studiums der Humanmedizin
WS 2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
WS 2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)

11. DANKSAGUNG

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es nun an der Zeit, mich bei all denen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Zu besonderen Dank bin ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Georg Kähler verpflichtet, ohne Ihren wertvollen akademischen Rat wäre diese Arbeit nicht entstanden. Ich bin Ihnen sehr dankbar, dass Sie jederzeit ein offenes Ohr für jegliche Schwierigkeiten hatten und immer eine Lösung parat hatten.

Meinem Kommilitonen und Mitdoktoranten Felix Böckler danke ich für die stets faire und fruchtbare Zusammenarbeit.

Für die technische Unterstützung möchte ich mich herzlich bei Michael Neugebauer und bei Frau Völker für viele kleine hilfreiche Handgriffe bedanken.

Vielen Dank gilt auch Frau Büttner aus der Abteilung für Medizinisch Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg für das geduldige Erläutern vieler statistischer Eigenheiten und die Einarbeitung in das Statistikprogramm.

Dafür gesorgt, diese Arbeit verständlicher zu machen und dass jedes Komma nun dort ist, wo es sein soll, bedanke ich mich aus vollen Herzen bei Dr. Annika Gutzmann und meinem Bruder Dr. Benedikt Schreindorfer. Meinen Eltern danke ich nicht nur für ihre grenzenlose Unterstützung während des Studiums, sondern auch während der Arbeit für diese Dissertation.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Yannic Meyer für seine stete Hilfe, nützlichen Rat, Motivation und Zuspruch danken.

12. KURZFASSUNG DER DISSERTATION

Treffsicherheit der Ösophagogastroduodenoskopie in der Primärdiagnostik bei Ösophaguskarzinomen

Autor: Veronica Schreindorfer
 Institut: Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie, Medizinische Fakultät
 Mannheim der Universität Heidelberg
 Betreuer: Prof. Dr. Georg Kähler

Ziel dieser Studie war es, die Treffsicherheit der ÖGD in der Primärdiagnostik von Karzinomen des Ösophagus zu bestimmen. Es wurden 119 Patienten der ZIE der UMM identifiziert, die 2012 bis 2014 die an einem neu diagnostizierten Ösophaguskarzinom erkrankten. Anhand klinikeigener und hausärztlicher Krankenakten wurden Erhebungsbögen zur Frage, ob vor der Diagnose eine weitere ÖGD durchgeführt wurde, bei der der Tumor nicht diagnostiziert wurde, sowie zu den Umständen der ÖGDs und zur Charakteristik sowie Klinik des Tumors ausgefüllt. Für die statistische Auswertung wurde der χ^2 -Test, *Fishers exakter Test*, T-Test und Cohens κ -Koeffizient angewendet. Patienten, bei denen in den 36 Monaten vor der Diagnose eine tumornegative ÖGD stattgefunden hat, wurden je nach Länge des Intervalls zwischen den Untersuchungen in „**vermutlich übersehen**“ – zwei bis drei Jahre – und „**übersehen**“ – bis zu einem Jahr – eingeteilt.

Nach den Ergebnissen dieser Studie liegt die Falsch-Negativ-Rate bei 10,9% und konnte nach weiterer detaillierter Begutachtung der Fälle auf 8,4% gesenkt werden. Häufiger wurde ein Karzinom bei Patienten mit einem Barrett-Ösophagus, Einnahme von PPIs und unspezifischen Symptomen wie Appetitlosigkeit übersehen.

Mögliche Gründe für das Übersehen von Tumoren waren Fehlen von Probeentnahme, benigne histologische Befunde in entnommenen Proben, Fehlen tumorbezogener Maßnahmen oder Fehlen einer Beschreibung der späteren Tumorlokalisation im Befund. Patienten wurden in ihrer tumordiagnostizierenden Untersuchung häufiger sediert als in der vorherigen, des Weiteren wurden die tumordiagnostizierenden ÖGDs im Verhältnis häufiger von Oberärzten als von Fach- oder Assistenzärzten ausgeführt.

Die Daten dieser prospektiv durchgeführten retrospektiven Kohorten-Analyse bilden die Grundlage für die Planung einer multizentrischen, prospektiven Studie zur Häufigkeit übersehener Ösophagustumoren und begünstigender Faktoren wie Barrett-Syndrom oder PPI-Einnahme.